

Année 1969

THÈSE

N°

1105

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

LEMOIGNE Auguste

Né le 5 Octobre 1937 à CREANCES (Manche)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'INTOLERANCE AU GLUTEN CHEZ L'ENFANT
(A propos de 16 observations)

Président : M. ROSSIER, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551519_0012

Année 1969

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

LEMOIGNE Auguste

Né le 5 Octobre 1937 à CREANCES (Manche)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'INTOLERANCE AU GLUTEN CHEZ L'ENFANT
(A propos de 16 observations)

Président : M. ROSSIER, Professeur



1^{er}/3/1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique ^r	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel).	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale.	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie.	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie.	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)

	MM.
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LÉPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)

	MM.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)	
à titre personnel	BASTIN (R.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)	
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
à titre personnel	LHERMITTE (F.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)	
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)	
— — —	BOUSSER (J.)	
— — —	DREYFUS (B.)	
Cliniques médicales	Bicêtre.	DEPARIS (M.)
	Broussais.	MILLIEZ (P.)
	Cochin.	PÉQUIGNOT (H.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Pitié.	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine.	BOUDIN (G.)
	—	CONTE (M.)
—	KOURILSKY (R.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)	
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)	
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)	
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)	
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)	
à titre personnel	GIBERTON (A.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)	
à titre personnel	RICHET (G.)	
— —	CROSNIER (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)	
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)	
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)	
à titre personnel	LESOBRE (R.)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)	

	MM.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-physiologie (Laennec).	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice.	GROBBIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale.	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2^o CHIRURGIE

Anesthésiologie.	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)	
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).	REDON (H.)	
à titre personnel	BRÉHANT (J.)	
Cliniques chirurgicales	Beaujon.	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu.	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière.	SICARD (A.)
	Tenon.	OLIVIER (Cl.)

	MM.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies Infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Hygiène	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale	{ CECAL P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)		

**D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS
DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES**

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)

Conseiller administratif Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque.	}	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine.		

Conservateurs.	}	Mme FORGET (F.), Miles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Bibliothécaires	{	Mmes CONTET (J.), Miles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes parents,

à qui je dois tout.

A ma femme,

en témoignage de mon Amour.

A mon fils,

A mon oncle Jean et à ma tante,

en reconnaissance de leur constant et
affectueux soutien.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Alfred ROSSIER

Chef de Service à l'Hôpital St Vincent de Paul

qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse et m'a toujours témoigné la plus
grande sollicitude.

En témoignage de profond respect et de fidèle
attachement.

À mon Maître,

Monsieur le Docteur Pierre GRENET

Médecin des Hôpitaux

Chef de service à l'Hôpital Hérold

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et
dont j'ai apprécié avec enthousiasme le
sens clinique inné, l'enseignement lumi-
neux et les hautes qualités humaines.

En témoignage de mon entier dévouement et
de ma très grande admiration.

A mon Maître,

Monsieur le Docteur Daniel PROT

Radiologiste de l'Hôpital Bretonneau

qui a su avec bienveillance me faire
intégrer la radiologie à la clinique.

En témoignage de reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jean WEILL

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service de l'Hôpital Bretonneau

En témoignage de gratitude pour avoir
accepté ma collaboration à venir.

A Monsieur le Docteur HUAULT

Avec toute mon admiration et ma reconnaissance pour les horizons nouveaux qu'il m'a ouverts.

A Monsieur le Docteur GALLET

En remerciement de l'aide qu'il m'a apportée.
Avec toute mon amitié.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Externat

M. le Professeur P. ABOULKER

M. le Professeur M. DAVID

M. le Docteur E. BOLTANSKI

M. le Docteur H. BROCARD

M. le Professeur P. CASTAIGNE

M. le Docteur P. de GRACIANSKY

M. le Docteur B. JAMAIN

M. le Professeur P. CHASSAGNE † (in memoriam)

Internat

M. le Docteur P. BLANCHON

M. le Professeur M. CONTE

M. le Docteur H. DIRIART

M. le Docteur J. SALET

M. le Professeur R. TURPIN

M. le Docteur P. GRENET

M. le Professeur A. ROSSIER

M. le Professeur S. THIEFFRY

M. le Docteur D. PROT

Avec toute ma gratitude pour leur enseignement.

A mes autres Maîtres dans les Hôpitaux :

M. le Professeur Agrégé J. LAFOURCADE

M. le Docteur J. -C. JOB

Médecin des Hôpitaux

M. le Professeur Agrégé H. LESTRADET

Médecin des Hôpitaux

M. le Professeur Agrégé R. GORIN

M. le Docteur R. CAILLE

Médecin des Hôpitaux

M. le Professeur Agrégé FOUET

M. le Docteur POUJOL

M. le Docteur MELEKIAN

M. le Docteur CALDERA

INTRODUCTION

L'intolérance au Gluten représente la cause la plus fréquente des syndromes de malabsorption intestinale chez l'enfant. Pendant longtemps, le rôle du clinicien s'est limité à manipuler le régime de façon empirique quand il se trouvait en présence d'une malabsorption. Le rôle déterminant du Gluten dans la genèse de la maladie coeliaque, bien mis en évidence à partir de 1950 par l'école Hollandaise, a complètement transformé le pronostic de la maladie et a été le point de départ d'une série de découvertes qui en ont permis une connaissance plus approfondie.

Mais le clinicien risque de plus en plus d'être désorienté par les nouvelles techniques d'investigation qui ont fait leur apparition lors de ces quinze dernières années. Elles donnent, certes, des réponses plus rapides et plus exactes ; mais, le plus souvent elles doivent être exécutées dans des services spécialisés et ne sont pas toujours exemptes de danger pour l'enfant.

Le but de ce travail n'est pas de faire une étude scientifique de l'intolérance au Gluten mais beaucoup plus de donner à propos de l'étude de 16 observations recueillies dans le Service de notre Maître, le Docteur GRENET, l'expérience d'un service de Pédiatrie générale.

Nous nous proposons :

1. - De revoir les différents tableaux cliniques de l'intolérance au Gluten,

en insistant surtout sur la symptomatologie initiale dont une meilleure connaissance doit permettre un diagnostic plus précoce et sur les aspects trompeurs et déroutants que revêt parfois la maladie. La clinique mérite qu'on lui accorde une place essentielle car elle permet d'approcher fortement le diagnostic, de déterminer si le malade doit être exploré de façon plus poussée et, dans ce cas, de choisir les investigations les plus adaptées.

- 2.- De passer en revue les différents moyens d'investigations mis à notre disposition, d'en discuter la valeur, et de montrer comment ils permettent d'établir un diagnostic plus précis, lorsque la clinique soupçonne la possibilité d'une malabsorption.
- 3.- D'analyser très succinctement les rapports qui peuvent exister entre l'intolérance au Gluten et diverses affections (anomalie anatomique du grêle - intolérance au lait et aux disaccharides).
- 4.- D'évaluer enfin le pronostic après mise en route du régime sans Gluten.

PLAN

I. - Introduction

II. - Historique

III. - Définitions - Classification

A - Maldigestion et Malabsorption

B - Syndrome Coeliaque et Maladie Coeliaque

C - Classification

1 - Selon l'étiologie

2 - Selon la fréquence

IV. - Anamnèse

V. - Phase de début

A - Age d'apparition des premiers troubles

B - Rapport entre le début de l'affection et l'introduction des farines

C - Rapport entre le début de l'affection et l'âge du diagnostic

D - Modes de début

E - Symptomatologie initiale

VI. - Signes cliniques révélateurs de l'affection

A - Tableau coeliaque classique

B - Formes atypiques de l'Intolérance au Gluten

- Formes avec anorexie isolée

- Formes avec hypotrophie isolée

- Formes simulant un mégacolon

- Formes succédant à un épisode infectieux aigu

- Formes à révélation tardive

VII. - Retentissement Nutritionnel et Métabolique

A - L'Anémie

B - Les Anomalies du Métabolisme Phospho-Calciqque

C - Les Anomalies des Protides sanguins

D - Les Anomalies des Lipides sanguins

E - Les Anomalies du Métabolisme Hydro-électrolytique

F - Les Anomalies de la Crase Sanguine

VIII. - Exploration Fonctionnelle de l'Absorption Intestinale

A - Absorption des Graisses

- Recherche d'une stéatorrhée

- L'épreuve au Lipiodol

- Tests à la Trioléine et à l'acide oléique marqués à l'I 131

- Absorption d'autres substances liposolubles

B - Absorption des Sucres

- L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale

- Le Test au D - Xylose

- Le Test au 3 - méthylglucose

C - Absorption de l'Acide folique

IX. - Examen Radiologique de l'Intestin

A - La Technique de l'examen

B - Le Grêle Normal du nourrisson et de l'enfant

C - Signes Radiologiques de la maladie coeliaque

D - Commentaires

X. - Biopsie Intestinale par voie orale

A - Technique

B - Résultats dans l'intolérance au Gluten

XI. - Test thérapeutique

XII. - Anomalie Anatomique de l'Intestin Grêle - Malabsorption et Intolérance au Gluten

A - Observation

B - Tableau Clinique

C - Traitement et Evolution

D - Etiologie

E - Physiopathologie

XIII. - Intolérance au Gluten et Intolérance aux Disaccharides et au Lait

A - Intolérance secondaire aux Disaccharides

B - Intolérance secondaire au lait de vache

XIV. - Traitement et Evolution

A - Le Régime sans Gluten

B - Evolution Immédiate

C - Evolution à distance

XV. - Observations

XVI. - Conclusions

XVII. - Bibliographie

HISTORIQUE

I. - DESCRIPTION DE LA MALADIE

a) "C'est une sorte d'indigestion chronique qu'on rencontre chez des personnes de tout âge, qui peut affecter plus spécialement les enfants entre 1 et 5 ans. La symptomatologie de la maladie est constituée par des fèces mal liées, non moulées mais non liquides ; plus volumineuses que les aliments ingérés ne sembleraient le justifier ; de coloration pâle, comme si elles étaient dépourvues de bile ; pâteuses, mousseuses, aspect probablement dû à la fermentation ; nauséabondes, d'une puanteur souvent grande..."

"Les causes de la maladie sont obscures. Des erreurs de régime peuvent peut-être être une cause mais quelles erreurs ? Pourquoi, dans une famille où tous les enfants sont élevés de la même façon, un seul souffrirait-il ? Ceci arrive souvent..."

"Le patient maigrit plus au niveau des membres que du visage. Aux membres, l'émaciation est d'abord plus apparente à la main qu'à l'oeil, la chair étant flasque et molle au toucher. La faiblesse musculaire est grande..."

"Le ventre est le plus souvent mou, flasque et sans élasticité, quelquefois distendu et plutôt tendu..."

"Tant que la maladie est en évolution, les enfants cessent de grandir..."

Ces extraits sont tirés du bref article "On the coeliac affection" de Samuel GEE paru en 1888, que l'on peut considérer comme la première description claire des signes cliniques de la maladie coeliaque. Prophétiquement, GEE avait écrit : "Régler l'alimentation est l'élément principal du traitement", et avait noté que le lait de vache et les aliments à haute teneur d'amidon étaient des facteurs aggravants.

b) HERTER, en 1908, applique à la maladie le terme d'infantilisme intestinal, insiste sur la présence de quantités excessives de graisses dans les selles et explique l'affection comme une diminution de l'absorption intestinale. Il note que les protéines sont très bien supportées, les graisses de façon modérée, tandis que les hydrates de carbone sont mal tolérés et entraînent presque invariablement une rechute.

c) En 1909, HEUBNER, en reprenant l'étude de la maladie, conclut que l'ingestion de graisses et d'hydrates de carbone semble accroître la sévérité de tous les symptômes.

d) En 1921, HOWLAND conclut que les hydrates de carbone sont, de tous les aliments, ceux qui doivent être exclus rigoureusement.

II. - LE REGIME DE HAAS

Alors que les auteurs précédents, en prescrivant un régime pauvre à la fois en hydrates de carbone pour diminuer les fermentations, en graisses pour limiter la stéatorrhée, et en protides pour ne pas apporter de lait de vache, s'étaient heurtés à l'impossibilité de maintenir ce régime de

famine très longtemps, en Novembre 1923, S.V. HAAS, rapporte 8 cas de maladie coeliaque guéris avec un régime à base de banane.

Ce régime qui avait la propriété de ne pas contenir de Gluten passa presque inaperçu et on n'en retint que la richesse en bananes bien mûres.

III. - TRAVAUX DE FANCONI

En 1928, FANCONI publie un mémoire dans lequel il passe en revue les troubles digestifs et métaboliques de la maladie coeliaque. Il reconnaît la valeur des fruits et légumes et préconise l'utilisation du babeurre ou du lait sec écrémé de préférence au lait entier.

IV. - IDENTITE ENTRE MALADIE COELIAQUE ET SPRUE NOSTRAS

La conception que la maladie coeliaque de l'enfant et la Sprue non tropicale de l'adulte sont identiques fut l'oeuvre de THAYSEN (1929-1936). Il insistait en particulier sur le fait qu'il existait une stéatorrhée dans les deux affections et que leur symptomatologie et leur absence d'étiologie étaient superposables.

Cette hypothèse fut confirmée par BENNETT et Coll. (1932) et par HANES et Mc BRYDE (1936).

V. - MISE EN EVIDENCE D'UNE MALABSORPTION MULTIPLE

Peu à peu différents travaux vont montrer que la malabsorption intestinale n'intéresse pas seulement les graisses mais qu'elle est multiple.

PARSONS, en 1927, décrit les anomalies osseuses. Puis les différents troubles biochimiques sont découverts ; on note ainsi la présence ha-

bituelle de carences en vitamines et minéraux (BENNETT et Coll. 1932 - BASSETT et Coll. 1939), une absorption basse du glucose (THAYSEN 1931 - HARDWICK 1939 - MAY et Mc CREARY 1940) et de la vitamine A (MAY et Coll. 1942).

Puis VERZAR explique cette malabsorption multiple par un trouble des transferts biochimiques à travers la cellule intestinale, secondaire à une perturbation de la phosphorylation intra-cellulaire.

VI.- ISOLEMENT DE LA FIBROSE KYSTIQUE DU PANCREAS

En 1938, D.H. ANDERSEN attire l'attention sur un groupe de malades qui présentent les symptômes coeliaques mais dont l'autopsie révèle une fibrose kystique du pancréas et habituellement une atteinte pulmonaire. Il en fait une entité nouvelle et commence ainsi le démembrement des syndromes coeliaques.

VII.- DECOUVERTE DE L'INTOLERANCE AU GLUTEN

Cependant, malgré une connaissance de plus en plus poussée des désordres cliniques et biochimiques, peu de progrès avaient été faits dans la compréhension de l'étiologie et de la pathogénie de la maladie coeliaque.

Aussi une étape importante fut-elle franchie en 1950 quand DICKE, dans sa thèse, mit en évidence le rôle étiologique spécifique du blé et du seigle alimentaires. DICKE fut amené à ses investigations en constatant que les maladies coeliaques étaient beaucoup plus rares et mieux tolérées en Hollande pendant les périodes de restriction de pain et de produits panifiables pendant la guerre. Il étudia de façon systématique l'influence des diverses céréales sur la maladie coeliaque et son mérite fut grand de main-

tenir chaque régime d'essai pendant une période assez longue (1 à plusieurs mois).

DICKE, en collaboration avec WEIJERS et Van de KAMER, montra ainsi que les farines de blé et de seigle sont nocives, alors que les farines de maïs, de riz et de pomme de terre ne le sont pas. Le facteur nocif n'était pas l'amidon comme on le croyait auparavant, mais un composant protidique de la farine de blé : le Gluten. Le Gluten, en effet, reproduisait les symptômes de la maladie coeliaque qui avaient disparu après son éviction du régime. Ceci expliquait la date de survenue habituelle dans l'enfance, c'est-à-dire peu après l'introduction des farines de céréales dans l'alimentation et surtout apportait une thérapeutique efficace et spécifique à la maladie.

L'effet bénéfique du régime sans Gluten a depuis lors été largement confirmé (ANDERSON et Coll. 1952) - GERRARD 1955 - ROSS 1955 - SHELDON 1955 - FRENCH 1957).

En outre, les études de l'école Hollandaise et de FRAZER en Angleterre ont permis de localiser la fraction protidique nocive du Gluten : la gliadine.

VIII. - ETAPE HISTOLOGIQUE

Peu après, l'anatomo-pathologie de la maladie coeliaque s'est clarifiée. En effet différents auteurs avaient noté des anomalies anatomiques à l'autopsie mais on les avait attribuées à une autolyse post-mortem. En 1954, PAULLEY décrivit des anomalies structurales sur des échantillons d'intestin grêle prélevés en cours d'intervention chez des patients atteints de Sprue idiopathique.

Mais l'apparition d'instruments de biopsie intestinale par voie orale permit d'utiliser des échantillons frais de muqueuse pour une étude histologique plus poussée. Des travaux multiples (SAKULA et SHINER 1957 - DONIACH et SHINER 1957 - BOLT et Coll. 1958 - BUTTERWORTH et coll. 1958) ont permis d'apprécier la valeur de la biopsie intestinale dans la maladie coeliaque. On a perfectionné ensuite les tubes à biopsie intestinale de façon à pouvoir les utiliser couramment chez l'enfant (CROSBY et KUGLER 1957 - RUBIN - BRANDBORG et QUINTON 1959).

Les aspects histopathologiques des lésions muqueuses, que ce soient leur degré de sévérité, leur spécificité, leur distribution le long de l'intestin et leurs modifications sous traitement ont été ainsi élucidés. L'étude des prélèvements biopsiques au microscope électronique a encore fait progresser la connaissance des anomalies structurales.

IX. - ETAPE ENZYMATIQUE

De nombreuses études biochimiques et histochimiques ont permis ces dernières années de progresser dans la connaissance des mécanismes enzymatiques et de transport au niveau de la muqueuse intestinale, au cours de la digestion et de l'absorption des différents constituants alimentaires. Mais le mécanisme de l'action nocive de la gliadine du Gluten, malgré de nombreux travaux, reste encore incertain. Seul l'avenir permettra de dire si la maladie est une erreur innée du métabolisme avec déficience d'une peptidase spécifique ou si elle est la conséquence d'une réponse immunologique de l'intestin à la gliadine.

DEFINITIONS - CLASSIFICATION

Que l'on parle de "maladie coeliaque", de "syndrome coeliaque", de "syndrome de malabsorption", ces termes ont souvent des significations bien différentes pour les divers auteurs. De même le clinicien et le biologiste ont des conceptions souvent divergentes. Il s'ensuit des confusions nosologiques et étiopathogéniques. Aussi pour bien poser le problème, est-il nécessaire de préciser un certain nombre de termes.

I. - MALDIGESTION ET MALABSORPTION

A - Quand on parle de maldigestion, il s'agit d'un défaut d'attaque des aliments par les enzymes digestifs. Elle est secondaire à une insuffisance des sécrétions gastrique, hépato-biliaire ou pancréatique. Chez l'enfant, la cause la plus habituelle en est la mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas, qui est responsable d'une insuffisance pancréatique.

B - Par malabsorption, on entend au sens le plus strict un défaut de transport à travers la paroi intestinale des substances organiques normalement digérées, des électrolytes et des vitamines. Ce terme doit être réservé aux seuls troubles de l'absorption dont le siège est la paroi de l'intestin grêle lui-même.

Il n'y a pas une mais plusieurs malabsorptions dont les caractères

cliniques, biologiques et histologiques sont bien différents. La malabsorption peut, en effet, être globale, intéressant la totalité ou un grand nombre de substances, comme on le voit dans l'intolérance au Gluten. Elle peut au contraire être spécifique comme dans l'intolérance aux sucres.

C - Enfin le terme d'entéropathie exsudative est un terme général regroupant toutes les conditions pathologiques qui conduisent à une perte excessive de protéines sériques à travers le tractus intestinal. L'intestin secrète dans la lumière digestive des quantités anormales de protéines, venant de l'organisme ou synthétisées dans la muqueuse intestinale, et éliminées dans les fèces. C'est un syndrome qui reconnaît de nombreuses étiologies à son origine.

Malgré tout, ces distinctions ne sont pas toujours aussi nettes car la même maladie peut voir s'intriquer divers mécanismes physiopathologiques.

II. - SYNDROME COELIAQUE ET MALADIE COELIAQUE

A - Le terme de "syndrome coeliaque" chez l'enfant est un terme global qui s'applique à un vaste groupe de maladies entièrement différentes par leur étiologie, leur évolution et leur traitement, mais qui se ressemblent cliniquement. Le complexe symptomatique commun qui les réunit comprend :

- une diarrhée faite de selles abondantes, pâles, nauséabondes, pâteuses souvent grasses
- une distension abdominale
- une stagnation ou une chute de la courbe pondérale.

Ce terme quelque peu vague de "syndrome coeliaque" doit donc être seulement utilisé pour désigner les malades qui présentent une telle symptomatologie et qui sont en attente d'un diagnostic précis et spécifique.

La découverte de nouveaux procédés d'investigation et les progrès relativement récents de nos connaissances physiopathologiques et histo-pathologiques ont permis dans une large mesure de démembrer les syndromes coeliaques en un certain nombre d'entités morbides bien définies (qu'il s'agisse de maldigestion ou de malabsorption).

B - L'usage du terme "maladie coeliaque" est beaucoup plus strict. Il s'applique aux patients qui, tout en présentant les signes cliniques du syndrome coeliaque décrits ci-dessus, ont une malabsorption intestinale globale par intolérance au gluten. On exige la présence de 2 critères majeurs pour parler de maladie coeliaque :

1°) Réponse favorable au régime sans Gluten

2°) Présence d'anomalies morphologiques de la muqueuse de l'intestin grêle = atrophie villositaire totale ou partielle.

Ainsi définie, maladie coeliaque est synonyme d'intolérance au Gluten ("Gluten-induced enteropathy" introduit par FRAZER et Coll. en 1959) et les deux termes peuvent être utilisés indifféremment pour désigner la même entité.

III. - CLASSIFICATION

Il est nécessaire de faire une classification des maladies qui

peuvent être à l'origine d'un syndrome coeliaque selon l'étiologie d'une part, selon la fréquence de survenue d'autre part.

A - Selon l'étiologie

Nous prendrons comme références de base les classifications de C.M. ANDERSON et de REY et Coll.

1 - Syndromes de maldigestion

Déficit massif, généralisé ou spécifique de la digestion ; pas de modification des épreuves d'absorption ; pas de lésion de l'épithélium intestinal.

a) Déficit sécrétoire du pancréas exocrine

- Mucoviscidose ou Fibrose kystique du pancréas
- Syndrome d'achylie pancréatique, avec neutropénie chronique et anomalies osseuses.
- Déficits spécifiques de la sécrétion pancréatique (en particulier de la lipase)

b) Affections hépato-biliaires

- Obstruction biliaire
- Cirrhose infantile

2 - Syndromes de malabsorption intestinale

a) Malabsorption globale

Atrophie non spécifique de l'épithélium intestinal ; déficit modéré mais global de l'absorption intestinale ; entéropathie exsudative fréquente ;

déficit secondaire de l'hydrolyse des sucres.

- Maladie coeliaque ou intolérance au Gluten
- Intolérance aux protéines du lait de vache
- Infestations parasitaires (Lamblia)
- Infections intestinales chroniques (Salmonelles)
- Malabsorption due à la Néomycine
- Irradiation; par les rayons X

b) Malabsorption avec lésions spécifiques de l'intestin

Pas d'atrophie villositaire ou épithéliale ; déperdition intestinale prédominante de protéines plasmatiques ou trouble électif de l'absorption des graisses.

- Lymphangiectasies intestinales congénitales
- Maladie de Whipple
- Absence congénitale de bêta-lipoprotéines

c) Troubles primitifs de l'hydrolyse et du transfert des sucres (déficits intra-cellulaires)

Trouble spécifique de la digestion ou de l'absorption des sucres - avec fermentation considérable ; pas de lésions de l'épithélium intestinal.

- Intolérance au saccharose et à l'isomaltose
- Intolérance au lactose
- Malabsorption du glucose et du galactose

3 - Anomalies anatomiques de l'intestin grêle

a) Réduction de la surface d'absorption :

Résection étendue du grêle après chirurgie.

b) Colonisation de l'intestin supérieur par une flore anormale

- Malrotation - Mésentère commun
- Sténoses subaiguës du duodénum ou du jéjuno-iléon
- Diverticules - Duplication
- Anse borgne

B - Selon la fréquence

1 - Chez l'enfant, 2 maladies dominant de loin l'étiologie des syndromes coeliaques ; ce sont :

- la fibrose kystique du pancréas
- la maladie coeliaque par intolérance au Gluten.

Aussi devant une diarrhée chronique avec stéatorrhée, faudra-t-il d'abord s'assurer que ni l'une ni l'autre ne sont en cause avant d'aller plus avant.

2 - Les causes moins fréquentes à envisager ensuite sont :

- les infections persistantes de l'intestin grêle, bactériennes ou parasitaires,
- les intolérances aux sucres
- les anomalies anatomiques du tractus intestinal.

ANAMNESE

L'enquête anamnétique effectuée dans nos 16 observations nous apporte peu de renseignements dignes d'intérêt.

I. - ANTECEDENTS ALLERGIQUES FAMILIAUX

Ils sont rares - Seul le frère d'un enfant atteint de maladie coeliaque était asthmatique (obs. n° 15).

II. - ANTECEDENTS DIGESTIFS FAMILIAUX

Aucune notion de diarrhée chronique dans la famille n'a été retrouvée.

Seul le père d'un malade (obs. n° 9) était porteur d'un ulcère gastrique.

Il faut signaler également qu'un frère et une soeur d'un patient (obs. n° 16) sont décédés à l'âge de 3 mois et d'un an d'affections d'étiologie non précisée.

III. - FACTEURS GENETIQUES

Pourtant on sait depuis longtemps que la maladie coeliaque a une tendance familiale certaine. Plusieurs cas ont été rapportés chez des jumeaux, chez des parents et leurs enfants, chez des frères et soeurs mais l'absence de critères diagnostiques certains en rendait les conclusions discutables.

Mac DONALD et Coll. (1965), grâce à la biopsie intestinale, ont pu étudier 96 proches parents de 17 malades atteints de la maladie coeliaque et ils ont retrouvé 11 fois des lésions histologiques typiques de maladie coeliaque dans l'entourage familial (parents - enfants - frères et soeurs - neveux et nièces) de 6 malades. 5 de ces 11 proches parents atteints ne présentaient aucun signe clinique et le dosage des graisses fécales chez 4 d'entre eux était normal.

Mac DONALD considère que la biopsie du grêle est la méthode la plus adéquate pour dépister les cas d'intensité moyenne mais qu'elle n'est pas suffisamment sensible pour détecter tous les porteurs génétiques ; en effet, un certain nombre de personnes qui auraient dû porter le gène de la maladie avaient des biopsies normales. En particulier dans plusieurs familles, les biopsies des 2 parents d'un malade atteint de maladie coeliaque ne présentaient aucune anomalie. La conclusion qui se dégage de ces faits est que la maladie coeliaque est certainement héréditaire et qu'elle se transmet probablement par l'intermédiaire d'un gène dominant à basse pénétrance.

HOFFMAN et Coll. (1966) ont montré la discordance qui existait chez une paire de jumelles, presque certainement monozygotes, pour la sprue idiopathique. L'une des deux présentait les signes cliniques et les lésions histologiques caractéristiques de la maladie coeliaque et répondait favorablement au régime sans Gluten. L'autre n'avait aucune manifestation clinique et avait une biopsie intestinale normale, bien qu'elle eût vécu toute sa vie avec sa soeur jumelle et eût pris la même alimentation. Cette observation met bien en évidence la complexité des facteurs génétiques dans la maladie coeliaque.

L'étude des groupes sanguins n'a pas aidé à clarifier le problème. Certains (BENSON et Coll. 1964) ont trouvé parmi leurs malades un excès relatif de groupes O et une moindre proportion de groupes A, alors que d'autres (COOKE et Coll. 1963) ont trouvé une distribution identique à celle de la population générale.

Actuellement les mécanismes de transmission génétique restent encore en suspens et il faudra attendre une méthode plus sensible que les signes cliniques ou les lésions histologiques pour les définir de façon précise.

IV. - INCIDENCE DU SEXE

Sur nos 16 malades, il n'y a pas de prédominance nette du sexe puisque l'on trouve 9 garçons et 7 filles.

Une prépondérance frappante du sexe féminin a souvent été notée (GREEN et WOLLAEGER 1960 - BUCHAN et GERRARD 1962 - BENSON 1964) mais pas toujours (COOKE 1963 - BLACK 1964). Elle semble plus prononcée chez l'adulte.

V. - INCIDENCE RACIALE

On retrouve dans nos 16 cas une diversité raciale et ethnique très importante. La maladie coeliaque atteint sans discrimination les Européens qu'ils soient du Nord (Pologne) ou du Bassin méditerranéen (France-Italie-Portugal). Elle frappe également les Israélites et les Arabes.

Il semble d'ailleurs que ce soient plutôt les coutumes alimentaires qui déterminent la distribution raciale et géographique de la maladie coeliaque : elle est surtout présente là où l'alimentation principale est à base de blé (Europe - Amérique du Nord - Australie).

Elle n'aurait pas été décrite ni chez les Noirs d'Afrique du Sud ou d'Amérique du Nord ni chez les Asiatiques.

VI. - FREQUENCE DE LA MALADIE

Elle est estimée par la plupart des auteurs à 1 pour 3000 naissances en Angleterre (CARTER 1959), en Amérique du Nord (Mac DONALD (1965) et en Australie (ANDERSON 1967). Cependant cette fréquence semble sous-évaluée car depuis l'utilisation de la biopsie intestinale, le diagnostic est fait plus soigneusement. On a pu ainsi l'estimer récemment à 1 sur 1.778 naissances en Angleterre (Mc. CRAE 1968).

VII. - INCIDENCE DU POIDS DE NAISSANCE

Dans nos cas, le poids de naissance ne joue aucun rôle puisqu'il s'échelonne de 2 kg 420 à 4 kg 200. Il en est de même pour la date de l'accouchement, puisque 14 enfants sont nés à terme ; on ne retrouve que 2 naissances au terme de 8 mois.

PHASE DE DEBUT

En reprenant l'analyse de nos 16 observations, on est frappé par le fait que dix d'entre elles ont débuté dans le premier semestre de la vie. La fréquence relative de ces formes précoces contraste souvent avec le retard apporté au diagnostic. Une meilleure connaissance de la symptomatologie initiale doit nous permettre de les dépister de plus en plus tôt. Aussi est-il important de reconsidérer les différents problèmes que soulève la maladie coeliaque à son début.

I. - AGE D'APPARITION DES PREMIERS TROUBLES

GEE, dans la description princeps (1888), avait souligné que l'affection "pouvait se rencontrer chez des personnes de tout âge, mais affecte plus spécialement les enfants entre 1 et 5 ans". Les descriptions classiques avaient bien établi que la maladie débutait vers la fin de la première année, tout au plus entre 6 mois et 1 an.

Le détail de nos observations montre que les premiers signes de l'affection se sont manifestés :

- 10 fois avant 6 mois
- 3 fois entre 6 et 12 mois
- 3 fois au delà de 1 an

La survenue des premières manifestations cliniques de la maladie se situe donc avec une fréquence extrêmement grande dans le premier semestre de la vie.

Ces faits corroborent les nombreuses observations faites par différents auteurs (ANDERSEN et DI SANT'AGNESE 1953 - R. BERNARD et coll. 1963 et 1965 - JEUNE et Coll. 1966). Ainsi, R. BERNARD, sur 35 observations, note que la maladie a débuté :

- 23 fois avant 6 mois
- 9 fois entre 6 et 12 mois
- 3 fois après 1 an,

JEUNE, sur 42 observations, trouve :

- 21 cas avant 6 mois
- 17 cas entre 6 et 12 mois
- 2 cas après 1 an
- 2 cas non précisés.

Tout ceci doit inciter le clinicien à penser à la maladie très précocément, le plus souvent d'ailleurs devant une symptomatologie atténuée, dissociée ou trompeuse.

II. - RAPPORT ENTRE LE DEBUT DE L'AFFECTION ET L'INTRODUCTION DES FARINES

Il existe entre l'introduction des farines dans l'alimentation et la survenue des premiers troubles cliniques un intervalle libre ou temps de latence. Sur nos 16 observations, cet intervalle libre est :

- 3 fois inférieur à 1 mois, dont 1 fois inférieur à 15 jours
- 7 fois entre 1 et 6 mois

- 1 fois entre 6 et 12 mois
- 1 fois supérieur à 4 ans 1/2
- 4 fois mal précisé (en tout cas 2 fois moins de 9 mois et 9 mois 1/2)

On peut donc, après plusieurs auteurs, constater l'extrême variabilité de ce temps de latence, puisqu'il s'étale de 15 jours à plusieurs mois, voire plusieurs années. Cependant 10 fois les premiers signes sont apparus moins de 6 mois après l'introduction des farines.

JEUNE, sur 42 cas, trouve 10 fois l'apparition de symptômes avant l'administration de farine mais, dans 6 cas, il s'agit de diarrhées aiguës survenant avant l'âge de 2 mois et traitées par une alimentation antidiarrhéique contenant du Gluten. Après l'administration de farine, les premières manifestations cliniques surviennent 12 fois dans les quinze jours suivants et 9 fois entre 1 et 18 mois plus tard.

Les habitudes alimentaires actuelles qui introduisent la farine dans le régime du nourrisson à un âge toujours plus précoce, l'existence de laits industriels contenant de la farine, l'administration de certains produits antidiarrhéiques ont sûrement un rôle majeur dans l'éclosion plus précoce de la maladie coeliaque.

III. - RAPPORT ENTRE LE DEBUT DE L'AFFECTION ET L'AGE DU DIAGNOSTIC

Sur nos 16 malades, le diagnostic fut fait :

- 2 fois avant 6 mois
- 4 fois entre 6 mois et 1 an
- 9 fois entre 1 an et 2 ans 1/2
- 1 fois à 7 ans.

La disparité est grande entre l'apparition des premiers signes et l'âge auquel la maladie est effectivement reconnue. Tous les auteurs sont d'accord sur ce fait.

Les raisons en sont multiples ; nous en retiendrons deux :

- 1°) La symptomatologie typique : hypotrophie - distension abdominale - selles anormales, sur laquelle le diagnostic est habituellement évoqué ne se manifeste complètement qu'entre 6 et 18 mois.
- 2°) Un grand nombre de nos malades n'ont été hospitalisés dans le service qu'à une période relativement avancée de l'évolution de leur maladie, souvent après une série d'épisodes digestifs et d'essais diététiques et thérapeutiques divers.

La maladie coeliaque est souvent difficile à dépister dans les 6 premiers mois de la vie ; aussi le clinicien doit-il être averti de tous les aspects cliniques que peut revêtir l'affection au tout début, car de lui seul dépend un diagnostic précoce.

N°	Régime depuis la naissance	Age d'introduction des farines	Age de début des 1er troubles	Intervalle libre	Poids au début des troubles	Mode de début	Signes de début					Age du diagnostic
							Anorexie	Diarhée	Vomissement	Arrêt de croiss.	Abdomen	
1	- sein 2 m - lait devache	5 mois	5 ans	4 ans 1/2	15 kg	P	+	+				7 ans
2	- allaitement mixte	2-3 mois	5 mois	2-3 mois	6 kg 420	P	+	-	+	+		9 mois 1/2
3	- sein 1 m - lait Guigoz	3 mois	4 mois	1 mois	4 kg 800	P	+	+	+	+		16 mois 1/4
4		?	9 mois		6 kg 720	A	+	+			+	16 mois
5		?	9 mois 1/2		8 kg	P	+		+	+		21 mois 1/2
6		?	23 mois		12 kg 200	P	+	+	+			26 mois
7	- Guigoz puis Alète	3 mois	5 mois	2 mois	6 kg	P	+		+	+	+	25 mois
8	- Guigoz	1 mois 1/2	5 mois	3 mois 1/2	6 kg 310	P			+	+		13 mois
9	- sein 3 m - Nido	3 mois 1/2	1 an	8 mois 1/2	8 kg 880	A	+	+		+		20 mois
10	- sein 2 m - Guigoz	2 mois 1/2	6 mois	3 mois 1/2	7 kg 800	P	+			+		11 mois
11	- Sein - Gallia bleu	1 mois 4 j.	4 mois 3/4	3 mois 1/2		A			+			5 mois 1/2
12	- Gallia bleu	2 mois	6 mois	4 mois	6 kg 100	P	+		+			1 an
13	- Guigoz	2 mois	3 mois	1 mois	5 kg 700	P	+		+	+		9 mois
14	- sein 1 m 1/2 - Nido	3 mois 1/2	4 mois	15 jours	4 kg 800	P				+		6 mois
15	- Pélargon	4 mois	6 mois	2 mois	9 kg 700	P	+					22 mois
16		?	?		10 kg 600	A		+			+	2 ans 1/2

PHASE DE DEBUT

IV. - MODES DE DEBUT

A - Le début se fait le plus souvent de façon insidieuse : 13 fois sur 16 malades. Ceci explique qu'un avis médical ne soit demandé qu'après plusieurs mois.

Les premiers signes apparaissent de façon progressive ou intermittente avec des phases d'aggravation et d'accalmie. Parfois on a l'impression qu'il est explosif mais un interrogatoire minutieux montre qu'il s'agit en fait de l'exacerbation, à l'occasion d'un épisode infectieux intercurrent gastro-intestinal ou respiratoire, d'une symptomatologie qui s'est constituée en plusieurs semaines ou mois (obs. n° 13).

B - Parfois le début est brutal (3 de nos observations) par un épisode de gastro-entérite aiguë avec déshydratation plus ou moins importante, nécessitant habituellement la pose d'une perfusion veineuse pour compenser les pertes liquidiennes. Le régime à base de carottes et de crème de riz entraîne une rapide amélioration mais la reprise d'une alimentation normale déclenche à nouveau la réapparition des signes digestifs. Ainsi dans l'obs. n° 16, l'enfant avait présenté de très nombreux épisodes diarrhéiques aigus dont 5 avaient entraîné l'hospitalisation.

V. - SYMPTOMATOLOGIE INITIALE

Les signes d'alarme de l'intolérance au Gluten n'ont aucune spécificité, ce qui peut faire errer le diagnostic pendant un certain temps.

A - Prodromes

On a pu noter dans les premiers mois de la vie, bien avant l'intro-

duction de farines dans l'alimentation :

- Vomissements fréquents (obs. n° 11), ayant pu conduire à des changements de lait
- Anorexie plus ou moins marquée.

B - L'Anorexie

Elle est retrouvée dans 3/4 de nos observations. C'est un des signes que l'on trouve souvent au premier plan de la scène clinique.

Elle est d'abord intermittente et d'intensité modérée, l'enfant refusant un repas ou ne finissant pas ses biberons. Puis elle va devenir de plus en plus tenace, conduisant la mère à un forcing alimentaire. A cet âge de la vie, le diagnostic évoqué sera d'ailleurs le plus souvent celui d'anorexie psychogène, d'autant que cette anorexie, organique au départ, risque d'entraîner tout un changement du comportement maternel.

C - Les Vomissements

Ils sont également très fréquents, retrouvés 10 fois sur nos 16 cas.

Ils surviennent habituellement immédiatement après les repas. Ils sont rarement isolés et le plus souvent sont associés à d'autres signes digestifs : anorexie ou diarrhée.

Ils risquent, eux aussi, de faire errer le diagnostic :

- En effet leur répétition conduit volontiers à faire radiographier l'estomac. Dans l'obs. n° 12, on les avait ainsi mis sur le compte d'une plicature gastrique. R. BERNARD (1963) cite de même le cas d'un nourrisson opéré à 6 mois de sténose du pylore.

- Par ailleurs il semble que la plupart du temps les vomissements soient secondaires au forcing alimentaire, au gavage maternel que ne manque pas d'entraîner l'anorexie.

D - La Diarrhée

Elle est plus rare (5 fois sur 16).

Elle est faite de selles liquides ou molles et survient de façon intermittente. Seule la survenue de rechutes à la reprise d'un régime normal pourrait alerter. Car la plupart du temps elle est rapportée à une gastro-entérite infectieuse.

Ceci est d'autant plus vrai qu'il est fréquent de retrouver comme point de départ de la maladie un épisode de diarrhée infectieuse, le plus souvent à Colibacilles pathogènes (obs. n° 3 et 4). La constatation de tels faits a fait jouer à l'infection du grêle un rôle déterminant dans la genèse de l'intolérance au Gluten. L'envahissement du grêle par les germes pathogènes à l'occasion d'un traitement antibiotique pour une dyspepsie aiguë déclencherait ou révélerait une insuffisance enzymatique jusqu' alors latente (R. BERNARD et Coll. 1963).

E - Le ballonnement abdominal

C'est un signe plus tardif.

Au début il est modéré et souvent intermittent.

F - La Stagnation ou la Chute de la courbe pondérale

C'est également un signe précoce qui alerte volontiers le médecin (5 fois dans nos cas).

Alors que la courbe de poids était jusqu'alors régulièrement ascendante, l'enfant va devenir hypotrophique ou même il va maigrir malgré un régime apparemment correct. Il existe une véritable "cassure" de la courbe pondérale.

Particulièrement trompeuses sont les prises de poids paradoxales (obs. n° 1 et 7) notées au cours de l'évolution de la maladie coeliaque avec un régime normal contenant du Gluten. Elles retardent souvent le diagnostic.

Quant à l'arrêt de la croissance staturale, elle est par contre d'apparition tardive.

G - L'Anémie Hypochrome

Elle a été retrouvée 2 fois dans nos observations au tout début de la maladie, avec des chiffres d'Hémoglobine autour de 8-9 grammes.

Elle est si fréquente chez le nourrisson qu'elle n'attire pas toujours l'attention vers une malabsorption digestive et qu'on est fortement tenté de lui attribuer la symptomatologie clinique. Ainsi, dans l'obs. n° 7, lors d'une première hospitalisation, on a découvert une anémie hypochrome hyposidérémique à l'origine de laquelle aucune étiologie n'a été retrouvée : pas d'hémorragie digestive même occulte - transit oeso-gastro-duodéal normal. Un traitement martial par voie parentérale (Jectofer) pendant 10 jours a permis de réparer cette anémie et, joint à une prise de poids simultanée, d'écarter provisoirement le diagnostic.

Au total, on voit que, dans ces formes précoces, la symptomatologie clinique est fort trompeuse et en tout cas n'attire pas de façon privilégiée vers la maladie coeliaque. Même si l'hypothèse d'une intolérance au Gluten est soulevée, d'autres obstacles restent à franchir car les différentes explorations complémentaires n'apportent pas toujours la confirmation du diagnostic.

Les tests d'absorption, notamment stéatorrhée et test au xylose, sont volontiers sub-normaux ou discordants.

La biopsie intestinale montrerait déjà des images d'atrophie sub-totale ou partielle des villosités mais il est souvent bien difficile chez l'enfant de l'imposer à ce stade devant des signes cliniques mineurs et sans aucune spécificité. On n'en posera l'indication que secondairement devant l'existence d'une forte présomption.

En définitive à cette phase de début, on peut compter sur 2 éléments particulièrement fidèles et de réalisation facile :

- Le transit baryté de l'intestin grêle objective déjà des images caractéristiques de "grêle fonctionnel".
- Le test thérapeutique montre la disparition progressive de la symptomatologie sous régime sans Gluten et sa réapparition après réintroduction du Gluten dans l'alimentation.

SIGNES CLINIQUES REVELATEURS DE L'AFFECTION

La maladie coeliaque serait reconnue plus fréquemment si le médecin y pensait plus souvent, car le degré de sévérité qu'elle revêt est éminemment variable d'un enfant à l'autre. Habituellement la symptomatologie clinique, atténuée ou dissociée initialement, va progressivement se compléter, de telle sorte qu'un avis médical n'est sollicité qu'après plusieurs mois, parfois à l'occasion d'un épisode aigu de gastro-entérite ou d'infection respiratoire. Le tableau le plus couramment rencontré est celui du syndrome coeliaque ; beaucoup moins fréquemment un symptôme isolé domine la scène clinique.

I. - TABLEAU COELIAQUE CLASSIQUE

C'est l'aspect le plus caractéristique de l'intolérance au Gluten. Sur nos 16 observations, nous l'avons rencontré 12 fois. Il prend une symptomatologie plus atténuée chez le jeune nourrisson.

Quoi qu'il en soit, en quelques semaines ou mois va se trouver constitué un complexe symptomatique associant :

- Troubles digestifs
- Augmentation du volume de l'abdomen
- Retard staturo-pondéral
- Troubles caractériels.

N°	Age	Selles			Anorexie	Vomis- sements	Abdomen	Hypotonie	Troubles caractériels	Cadre clinique
		Poids/j	Caractère	Fréquence par jour						
1	7 ans	400 à 800g	Pâles Pâteuses Fétides	2-4/jr.	+	+	+++	+	+	Syndrome coeliaque
2	9 m 1/2	160 à 200g	Molles		+	+	+	+	+	S. coeliaque
3	16 m 1/4	140 g	Molles	1	+	+	+		+	S. coeliaque
4	16 m	100 à 300g	Molles Pâles		+	+	+		+	S. coeliaque
5	21 m 1/2	60 g	Molles		+	+	+		+	S. coeliaque
6	26 m	120 à 150g			+++	+	+		+	Anorexie
7	25 m	180 à 200g	Pâteuses	1-1/2 /j.			+		+	Pseudo- mégacolon
8	13 m	50 à 60 g	Molles Fétides			+	+	+	+	S. coeliaque
9	20 m	100 g	Pâteuses Fétides Grises	2/j.	+		+	+	0	S. coeliaque
10	11 m	40 à 100 g	Pâteuses Nauséab.	3-4/jr.	+	+	+		+	S. coeliaque
11	5 m 1/4		Pâles Luisantes	8/j.		+	+++		+	S. coeliaque
12	12 m		Nles		+++	+	0	+	+	Anorexie
13	9 m	320 g	Molles Granuleuses Pfs. liquides	3/j.	+	+	+		+	S. coeliaque
14	5 m 1/2	80 à 115 g	Pâteuses					+	0	Hypotrophie
15	22 m	320 g	Pâteuses Ocre Fétides	1-2/jr.	+	+	++		+	S. coeliaque
16	2 ans 1/2	50 à 370g	Liquides Décolorées Molles	7 /j.			+	+	+	S. coeliaque

A - Les Troubles Digestifs

Ils sont constants.

1 - L'Anorexie

C'est un symptôme primordial.

Souvent la première en date, elle est particulièrement tenace et s'accroît de plus en plus pour devenir presque totale.

2 - Les vomissements

Ils sont fréquents.

Ce sont des vomissements alimentaires, survenant peu après le repas, souvent réactionnels au forcing alimentaire des parents.

3 - Les Anomalies des Selles

C'est un des signes principaux de l'affection. Les selles sont surtout modifiées dans leur poids et leur consistance.

a) Poids des selles

La pesée des selles est un excellent élément diagnostique.

Chez le nourrisson bien portant, avec un régime diversifié, le poids normal des selles émises par 24 heures est en moyenne de 20 à 80 grammes, et ne dépasse pas 100 grammes si on le calcule sur une période de 5 jours. D'une façon plus simple on peut dire qu'il est, chez l'enfant normal, inférieur à 2 % du poids du corps.

Dans la maladie coeliaque, les selles sont volumineuses et dépassent largement les normes ci-dessus. Parfois même les selles attei-

gnent des poids énormes de 400 à 800 grammes par jour (obs. n° 1 et 15). En tout cas, il est très important de les peser quotidiennement pendant plusieurs jours car il existe des variations notables d'un jour à l'autre ; en faisant la moyenne des selles émises pendant cette durée, on trouve habituellement des chiffres supérieurs à 2 % du poids corporel par jour.

b) Caractères principaux

Les selles de la maladie coeliaque sont pâteuses, molles, non mou-
lées, "bouse de vache". Elles sont parfois liquides, notamment lors des
poussées.

Elles sont décolorées, pâles, blanc-grisâtres, parfois luisantes
et graisseuses.

Elles sont fétides, nauséabondes, d'une odeur repoussante diffusant
à distance.

c) Fréquence

La fréquence d'émission des selles est fort variable. Habituelle-
ment elle est de 2 à 4 selles par jour mais d'importantes variations dans
le temps peuvent se voir. En effet, parfois pendant plusieurs jours, les
selles sont rares (1 par jour) et d'aspect normal. Au contraire lors des pous-
sées, elles sont très nombreuses (8-10 par jour) et deviennent liquides et
verdâtres.

B - L'Augmentation du Volume de l'Abdomen

C'est un signe constant, nécessitant un examen de l'enfant nu en
position debout et couchée.

On note à ce stade un important ballonnement abdominal. La paroi

est mince tantôt hypotonique, tantôt tendue, parfois parcourue par une circulation collatérale et laissant voir à jour frisant les anses intestinales dilatées sous la peau. La percussion donne une sonorité tympanique nette.

Par ailleurs, l'examen viscéral ne décèle pas d'anomalie ; en particulier foie et rate sont normaux.

C - L'Altération de l'Etat Général et le Retard Staturo-Pondéral

1 - L'hypotrophie

Contrastant avec le météorisme abdominal, l'amaigrissement des membres et du tronc n'en est que plus frappant. Le thorax est décharné ; les membres sont grêles avec disparition du pannicule adipeux et fonte des masses musculaires.

L'hypotonie musculaire est habituelle ; elle est sûrement responsable en grande partie du retard moteur (attitude assise - marche).

La peau est lâche et ridée ; ceci est particulièrement net au niveau des cuisses et des fesses sur l'enfant debout. Elle est souvent sèche et de coloration gris-brun.

On peut parfois noter un hippocratisme digital (obs. n° 1)

2 - L'hydrolabilité

A cette hypotrophie s'associent souvent des signes de déshydratation et une hydrolabilité particulièrement nette, se manifestant par des variations importantes du poids d'un jour à l'autre que n'expliquent pas la rétention ou l'exonération des matières fécales (obs. n° 1, 11 et 15).

On sait en outre l'extrême gravité de la "crise coeliaque", caractérisée par une diarrhée abondante et liquide, des vomissements et une altération très sévère de l'état général avec déshydratation et acidose. Elle nécessite un traitement énergique et rapide.

3 - Le déficit pondéral

Le carnet de santé est un excellent moyen pour retrouver le poids et la taille du nourrisson dans les mois précédents. On les reportera sur une carte en "percentiles". On pourra ainsi objectiver l'âge de survenue de l'arrêt de croissance et comparer la courbe obtenue avec des tableaux où les normes de la taille et du poids ont été établis par des centres de santé.

Le déficit pondéral est de loin le plus net. La cassure de la courbe de poids est un des premiers signes d'alarme de la maladie, nous l'avons vu.

Cet amaigrissement constant s'accroît progressivement et se situe entre 15 et 45 % du poids d'un enfant de même âge.

4 - Le retard statural

Il apparaît par contre beaucoup plus tardivement. La taille par rapport à l'âge chronologique est peu inférieure à la normale et se trouve en tout cas dans la zone de variation physiologique (c'est-à-dire moins de 7 % ou moins de 2 déviations standard).

Sur nos 16 cas, on note 4 retards de croissance (entre 2 et 3 déviations standard) et un nanisme vrai (obs. n° 1). Cette hypotrophie est harmonieuse car les proportions morphologiques habituelles sont respectées.

N°	Sexe	Age	Taille				Poids		
			cm	%	DS	Age statural	Kg	%	Perte (kg)
1	M	7 ans	97	- 19 %	- 5 DS	3 ans 5 m	12 kg	- 44 %	4 kg 6
2	F	9 m 1/2	66	- 5 %	- 1 DS 1/2	6 m 1/2	5 kg 310	- 37 %	1 kg 110
3	F	16 m 1/4					6 kg 600	- 34 %	1 kg
4	F	16 mois	72	- 6 %	- 1,8 DS	11 m	7 kg 100	- 29 %	
5	M	21 m 1/2	81	- 2,5 %	0,7 DS	19 m	9 kg 800	- 17 %	
6	F	26 m	82	- 4,5 %	- 1,3 DS	21 m	9 kg 850	- 17 %	2 kg
7	M	25 m	84 1/2	- 2 %	- 0,5 DS	22 m	9 kg 800	- 20 %	
8	M	13 m	70	- 7 %	- 2 DS	8 m 1/2	6 kg 900	- 31 %	
9	M	20 m	73	- 11 %	- 3 DS	10 m 1/2	8 kg 800	- 23 %	1 kg 140
10	F	11 m	71	- 1 %	- 0,2 DS	10 m	6 kg 600	- 27 %	1 kg
11	M	5 m 1/4					5 kg 200	- 29 %	
12	F	12 m	66 1/2	- 8,5 %	- 23 DS	7 m	5 kg 100	- 45 %	1 kg 600
13	M	9 m	65	- 8 %	- 2,3 DS	5 m	6 kg 500	- 27 %	1 kg
14	M	5 m 1/2	62 1/2	- 3,5 %	- 1 DS	3 m 1/2	5 kg 200	- 30 %	
15	M	22 m	80	- 3,5 %	- 1 DS	17 m	9 kg 200	- 22 %	2 kg 600
16	F	2 ans 1/2	82	- 8,5 %	- 2,3 DS	21 m	10 kg 600	- 16 %	

TAILLE ET POIDS

5 - Le retard pubertaire

Enfin, chez le malade non traité ou suivant mal son régime, on observe souvent un retard de la puberté. Dans l'obs. n° 1, le patient, qui a toujours très mal suivi le régime sans Gluten, n'a pas encore commencé sa poussée pubertaire à 17 ans.

D - Les Troubles Caractériels

Ils sont extrêmement fréquents, presque constants (11 fois sur 12 cas). Ceci contraste avec le fait qu'ils sont rarement vus dans d'autres maladies ayant des degrés comparables de malabsorption et de malnutrition.

1 - Le comportement de l'enfant est bien particulier

Il est apathique, adynamique, ne faisant pas attention à l'entourage, mais également triste et pleurard, volontiers irritable, hostile à tout examen, geignant à la moindre excitation.

Deux hypothèses ont été invoquées pour expliquer cette "mauvaise humeur" :

- soit qu'il s'agisse de l'action directe d'un produit Toxique sur les centres nerveux (SHELDON 1959 - FRAZER 1960)
- soit qu'elle soit la résultante de la dénutrition et des troubles digestifs chroniques.

2 - Le niveau psychique

Le quotient intellectuel des enfants atteints de maladie coeliaque semble normal. Le retard de l'éveil psycho-moteur observé parfois chez le nourrisson est le plus souvent secondaire à l'hypotonie musculaire (obs. n° 8).

3 - L'électro-encéphalogramme

Il est pratiquement toujours normal.

Cependant B. EMANUEL et A.D. LIEBERMAN (1963) ont constaté l'existence d'anomalies électro-encéphalographiques, qui régressent après 1 mois de régime sans Gluten.

Dans l'obs. n° 4, nous avons eu l'occasion d'observer des modifications de l'EEG, mais qui se sont améliorées spontanément car le régime sans Gluten n'a été institué qu'après le dernier EEG. Voici d'ailleurs la séquence des examens électro-encéphalographiques :

- Le 20 - X - 1964

- . Ralentissement global sans dédifférenciation cependant à l'état de veille, moins net sous sommeil.
- . Foyer occipital droit d'ondes delta polymorphes au repos, intriqué de pointes qui s'accroissent pendant le sommeil.
- . Photosensibilité postérieure bilatérale avec atténuation du foyer droit.

- Le 30 - X - 1964

. Les caractères du tracé électrique se sont nettement modifiés. La localisation occipitale droite observée sur le précédent enregistrement s'est presque entièrement résorbée. On observe actuellement une surcharge lente sensible de topographie diffuse.

- Le 4 - XII - 1964

- . Le tracé est actuellement dépourvu d'anomalies significatives.

On note la persistance d'une très discrète asymétrie hémisphérique avec légère surcharge lente sur la région occipitale droite.

E - Symptomatologie Carentielle

Plusieurs autres manifestations, témoignant de diverses carences, peuvent s'observer. Elles sont rares et ne sont qu'un épiphénomène, contrairement à ce qui se passe chez l'adulte.

- Pâleur diffuse des téguments et des muqueuses (obs. n° 3 - 7 - 11 - 13 et 15) témoin de l'anémie.
- Convulsions, dues à l'hypocalcémie (obs. n° 15)
- Oedèmes, par hypoprotidémie
- Manifestations hémorragiques.

II. - FORMES ATYPIQUES DE L'INTOLERANCE AU GLUTEN

L'intolérance au Gluten ne se présente pas toujours sous un tableau aussi riche et complet. En effet, outre les aspects précoces dont nous avons vu la fréquence croissante, nous voudrions mettre l'accent sur un certain nombre de formes symptomatiques trompeuses qui risquent d'égarer le clinicien.

A - Formes avec Anorexie Isolée

L'anorexie peut dominer le tableau et rester l'unique symptôme de la maladie pendant très longtemps. Deux de nos observations ont présenté un tel visage :

Observation n° 6 -

Nagica SM... est la quatrième d'une famille de 5 enfants. Parents et frères et soeurs sont bien portants. Elle est née le 29 Juin 1965 après une grossesse et un accouchement normaux. Son poids de naissance était de 3 kg 820.

Son développement staturo-pondéral est satisfaisant jusqu'à l'âge de 22 mois. En effet à l'âge de 16 mois, alors qu'elle entre dans une maison familiale de tout-petits, elle pèse 9 kg 900 et mesure 75 cm. A sa sortie, à l'âge de 22 mois, elle pèse 12 kg 200 et mesure 80 cm ; elle est eutrophique et très gaie. Elle est à cette date reprise par ses parents.

Dès lors, son poids va rester stationnaire pendant 3 mois, puisqu'elle pèse 11 kg 700 à 25 mois. Une anorexie de plus en plus accentuée apparaît, l'enfant refusant toute nourriture et vomissant quand on la force. Un épisode de légère diarrhée, sans fièvre, survient pendant 1 semaine environ. Par ailleurs, l'enfant devient triste, ne joue plus, réclame sans arrêt son lit et semble jalouse de son petit frère.

L'enfant perd progressivement du poids, puisqu'elle pèse 10 kg 100 à 26 mois (soit une perte de 1 kg 600 en 1 mois). L'anorexie est rebelle aux divers traitements entrepris. Il n'y a pas de diarrhée. Devant la persistance des troubles, son médecin traitant décide l'hospitalisation.

A l'entrée, on note qu'il s'agit d'une enfant de 26 mois, pesant 9 kg 850 et mesurant 82 cm. Elle est très amaigrie, avec une fonte des masses musculaires et une flaccidité du tissu cellulaire sous-cutané, mais sans signes de déshydratation. L'abdomen est très légèrement tendu. Par ailleurs on est frappé par l'aspect triste de l'enfant qui ne sourit pas, reste

allongée en permanence, ne fait pas attention à l'entourage mais pleure dès qu'on la touche.

L'hypothèse évoquée est celle d'une anorexie psychogène réactionnelle au retour dans la famille, car maternage et alimentation sont bons.

Pendant les 15 premiers jours de l'hospitalisation, l'anorexie persiste et la courbe de poids continue à s'infléchir. Les selles sont un peu molles et pèsent en moyenne 120 à 150 grammes par jour. Divers examens complémentaires sont effectués et montrent :

- Numération globulaire

GR = 4.650.000

GB = 7.800

Hb = 10 gr 70

PN = 31 %

PE = 10 %

Lymphocytes = 52 %

Monocytes = 7 %

- Calcémie = 97 mg/l

- Glycémie = 0,80 g/l

Urée sanguine = 0,25 g/l

- Ionogramme normal

- Protides totaux = 61 gr/l

Electrophorèse

Albumine = 50,5 % soit 31 g/l

Alpha 1 = 6,5 % " 4 g/l

Alpha 2 = 12 % " 7 g/l

Beta = 14,5 % " 9 g/l

Gamma = 16,5 % " 10 g/l

- Fer sérique = 85 gamma/100 ml

- Electrophorèse de l'Hémoglobine = normale

- Culot urinaire = stérile

- Coproculture = négative
- Test de la sueur = 17 mEq de Cl/l
- Fond d'ocul - Radiographies du crâne - EEG sont normaux.
- Radiographies du poignet et du thorax ne montrent aucune anomalie.
- Examen chimique des selles
 - Activité trypsique = attaque jusqu'au 1/1.000è
 - Graisses neutres = +++
 - Acides gras = ++++
- Dosage pondéral des graisses fécales
 - Le poids des graisses par 24 heures (sur 3 jours) est de 6 g 48 - 5 g 18 - 2 g 44 soit une moyenne de 4 g 7
- La courbe d'hyperglycémie provoquée est plate
 - 0' = 0,53 g/l
 - 30' = 0,45 g/l
 - 60' = 0,51 g/l
 - 120' = 0,58 g/l
- Test au D-Xylose = 3,4 % éliminé dans les 5 premières heures et 5 % en 9 heures.
- Transit baryté de l'intestin grêle. Il montre des images de "grêle fonctionnel". En effet on note, outre une évacuation gastrique retardée, de discrets signes inflammatoires au niveau du jéjunum avec fragmentation de l'index opaque. Il existe des signes d'hypermotricité marqués avec notamment des zones d'hypotonie alternant avec des zones d'hypertonie et des images d'invagination fonctionnelle. Le cœcum est atteint en 4 heures.

Devant de tels résultats, l'hypothèse d'une intolérance au Gluten paraissait fort vraisemblable et l'évolution devait la confirmer.

En effet à 28 mois, l'enfant est mise à un régime sans Gluten. Un mois après, elle a pris 800 grammes. Son appétit est bien meilleur ; elle sourit et joue. Puis pendant 3 mois et 10 jours, elle séjourne en centre héliο-marin. Elle prend pendant ce temps 1 kg 200.

A l'âge de 32 mois 1/2, on réintroduit la farine sans incident. La courbe de poids continue à progresser puisqu'elle pèse 13 kg 600 à 35 mois. Les selles sont normales mais l'abdomen est un peu augmenté de volume.

L'observation n° 12 est encore plus démonstrative.

Sophie DE N... est la première enfant d'un couple bien portant. Elle est née le 10 juin 1967 après une grossesse et un accouchement normaux. Son poids de naissance était de 3 kg 020.

La farine est introduite dans l'alimentation à 2 mois, les légumes à 3 mois 1/2 et la viande à 6 mois. L'enfant reçoit de la vitamine D et prend des jus de fruits depuis l'âge de 1 mois.

Jusqu'à l'âge de 6 mois, aucun incident n'est noté : ni diarrhée ni vomissements - croissance pondérale régulière. Elle pèse 6 kg 100 à 6 mois.

A partir de 6 mois s'installe progressivement une anorexie d'abord discrète, puis de plus en plus importante, accompagnée bientôt du cortège familial habituel au cours des anorexies du nourrisson : forcing alimentaire - distractions pendant les repas - réveil de l'enfant 2 à 3 fois par nuit pour la faire manger. Des vomissements surviennent de temps en temps et font pratiquer à l'âge de 8 mois des radiographies d'estomac qui objectivent une plicature gastrique. Jamais on n'observe de diarrhée.

Le 10 juin 1968, l'enfant est hospitalisée sur les conseils du médecin traitant. A l'entrée dans le service, on note qu'il s'agit d'une enfant de 1 an, pesant 5 kg 100 et mesurant 66 cm 1/2. Elle est cachectique, sans masses musculaires ni pannicule adipeux. Son ventre n'est pas gros. Elle est triste, inquiète et apeurée mais son regard reste vif.

La mère paraît à la fois anxieuse et très rigide, particulièrement agressive à l'égard des médecins. Il est très difficile de lui faire accepter l'hospitalisation.

Du 10 au 21 juin, le diagnostic provisoirement retenu est celui d'anorexie psychogène.

On décide alors de supprimer toutes les visites, de laisser l'enfant à un régime normal, en même temps que sont pratiqués une série d'examens complémentaires dans le but d'éliminer une maladie organique.

On observe alors une aggravation clinique. L'anorexie persiste aussi tenace. On note une perte de poids de 600 grammes en 12 jours. Il n'existe pas de vomissements. Pendant 9 jours les selles sont rares et peu volumineuses (10 à 50 grammes par jour). L'apparition d'une diarrhée importante le 10ème jour est probablement liée à un test au Xylose mal toléré.

Les examens complémentaires révèlent :

- Numération globulaire

GR = 4.060.000

Hb = 10 gr 40

GB = 11.200

PN = 40 %

Lymphocytes = 57 %

Monocytes = 3 %

- Glycémie = 0,50 g/l Urée sanguine = 0,20 g/l

- Calcémie = 85 mg/l

- Phosphorémie = 9 mg/l

- Phosphatases alcalines = 9 U.B.

- Ionogramme = normal

- Culot urinaire = stérile

- Test d'Addis = 900 hématies/minute

480 leucocytes/minute

- Test de la sueur = 10,5 mEq de Cl/l

- Coproculture = négative

- Recherche de parasites dans les selles = négative

- Examen chimique des selles

Activité trypsique = attaque de la gélatine jusqu'au 1/100è

Graisses neutres = ++

Acides gras = ++

- Dosage pondéral des graisses fécales (sur 3 jours)

moyenne = 2 gr 41 de graisses par 24 heures

- Radiographies du squelette

Sur l'ensemble du squelette, on constate une importante ostéoporose, qui se traduit par une transparence accrue des os, dont les corticales sont amincies et la trame osseuse spongieuse et lâche ; les lignes d'ossification métaphysaires sont par contre bordées d'un liseré dense, de même que les noyaux épiphysaires et les os courts du tarse et du carpe qui sont cerclés.

Du 21 au 23 juin, le poids chute au dessous de 4 kg 500. L'altération de l'état général est extrêmement sévère et le pronostic vital paraît en jeu. Aussi l'enfant est-il mis sous perfusion veineuse. Une nouvelle

discussion diagnostique réfute le diagnostic d'anorexie psychogène. La possibilité d'une tumeur diencephalique est soulevée mais fond d'oeil - radiographies du crâne - EEG sont normaux. Enfin on évoque une maladie coeliaque avec anorexie isolée.

Le 24 juin, l'alimentation orale est reprise ; l'enfant est mis à un régime sans Gluten strict. On observe alors une transformation rapide et spectaculaire. L'anorexie cède en 24 heures. La prise de poids est immédiate : l'enfant prend 1 kg en 10 jours. Le caractère de l'enfant se transforme immédiatement. Le comportement de la mère va subir également la même évolution : alors que le comportement alimentaire de l'enfant avait été considéré comme réactionnel à l'inquiétude maternelle, c'est en fait l'inverse qui s'était produit.

De nouveaux examens complémentaires vont d'ailleurs confirmer le diagnostic :

- Test au Xylose = 2,7 % éliminé en 5 heures
- Test au lipiodol = 0,65 % éliminé en 24 heures
- Un nouveau dosage des graisses fécales sur 3 jours est normal = 0,77 g de graisses éliminées en moyenne par jour.
- Transit baryté de l'intestin grêle.

Le transit du grêle s'effectue dans les délais normaux puisque 5 heures après l'ingestion du produit opaque, le transverse est opacifié.

Le plissement jéjunum est un peu grossier. Au niveau du jéjunum distal et de l'iléon, on voit le produit opaque se fragmenter, se mélanger à du liquide intestinal ; les anses hypotoniques et dilatées alternent avec des anses hypertoniques de petit calibre.

L'aspect est celui d'une insuffisance fonctionnelle du grêle typique (Dr FAURE).

- Biopsie intestinale

Le fragment de muqueuse intestinale prélevé au voisinage de l'angle duodéno-jéjunal est le siège d'une atrophie villositaire presque complète, visible dès l'examen à la loupe binoculaire de la muqueuse fraîche, confirmé par l'examen histologique des lames.

Les villosités paraissent augmentées et leurs extrémités fusionnées par des ponts intervillositaires.

L'épithélium de surface a une épaisseur irrégulière, une bordure en brosse mal individualisée, un contingent de cellules à mucus exagéré.

La densité cellulaire du chorion paraît un peu accrue, riche en plasmocytes.

Au total, il s'agit d'une atrophie villositaire subtotale (Dr FONTAINE).

L'évolution ultérieure sous régime sans Gluten a été très satisfaisante ; en 3 mois 1/2, l'enfant a repris 3 kg 750. Elle est en excellent état trophique, mange très bien et a un comportement enjoué. 15 mois après son institution le régime sans Gluten est toujours poursuivi.

Dans nos 2 cas, et dans les observations semblables de la littérature (BERNARD et Coll. - JEUNE), le diagnostic envisagé est toujours celui d'anorexie psychogène, d'autant qu'elle est habituellement associée à des troubles du caractère. Par ailleurs autour de cette anorexie primitive

vient se greffer très souvent tout un cortège d'attitudes maternelles visant à alimenter l'enfant malgré lui. Enfin, comme dans l'Obs. n° 6, des circonstances particulières au point de vue psychologique (ici la rentrée dans le sein familial après une longue absence) peuvent encore induire en erreur.

FERRARA (1966) a même décrit chez une enfant de 11 ans un tableau d'anorexie très sévère, qui simulait fortement une anorexie mentale et qui s'est révélée être une maladie coeliaque sensible au régime sans Gluten.

B - Formes avec Hypotrophie Isolée

Le retentissement sur la courbe pondérale résume toute la symptomatologie.

Ainsi dans l'observation n° 14 :

Hachemi FET... est le 4ème enfant d'un couple bien portant. Ses trois soeurs sont en parfaite santé.

Il est né le 13 mai 1968 après une grossesse et un accouchement normaux. Son poids de naissance était de 2 kg 850.

Il a été allaité au sein puis au lait sec 1/2 écrémé. Les farines ont été introduites dans le régime à partir de 3 mois 1/2.

L'enfant est régulièrement suivi au centre de protection maternelle et infantile et malgré un régime apparemment correct, sa courbe de poids est restée médiocre. Ainsi ses poids successifs sont :

1 mois = 3 kg

2 mois = 3 kg 560

4 mois = 4 kg 800

5 mois = 5 kg 100

5 mois 1/2 = 4 kg 940

Jamais on n'a constaté de vomissements, de diarrhée ou de fièvre.

A son entrée dans le service, il s'agit d'un enfant hypotrophique, pesant 5 kg 200 et mesurant 62 cm 1/2 à 5 mois 1/2. Ses conjonctives sont discrètement décolorées. Il présente un cranio-tabès. Son abdomen est flasque. Le reste de l'examen est normal, en particulier l'enfant a un bon tonus et sourit. Dans les jours suivants on notera cependant que les selles sont légèrement pâteuses et ont un poids oscillant entre 80 à 115 grammes par jour.

Les examens complémentaires révèlent :

- Numération globulaire :

GR = 4.320.000 .

GB = 10.000

Hb = 10 gr

PN = 26 %

Lymphocytes = 72 %

Monocytes = 2 %

- Hémostase = normale

- Calcémie = 81 mg/l

- Phosphorémie = 45 mg/l

- Phosphatases alcalines = 48 U.B.

- Culot urinaire = stérile

- Test de la sueur = 11 mEq de Cl/l

- Coproculture = Présence de colibacilles pathogènes 119 B14

- Examen chimique des selles

Activité trypsique = attaque de la gélatine jusqu'au 1/400è

Graisses neutres = +++

Acides gras = ++++

- Dosage pondéral des graisses fécales (sur 3 jours) =

6,50 g de lipides éliminés en moyenne par 24 heures

- Radiographies du poignet et de la main : quelques discrets signes de rachitisme

- Transit baryté du grêle

Le transit du grêle s'effectue dans les délais normaux. Il n'y a pas d'anomalie fonctionnelle ni morphologique flagrante.

Au niveau du jéjunum les chambres d'absorption paraissent normales, cependant sur certains clichés, à certains endroits, elles sont plus grossières et à la limite du pathologique.

Il n'y a pas non plus d'importante hypertonicité ou d'importante hypotonie mais sur certains clichés, on note cependant une segmentation de la colonne opaque surtout au niveau du jéjunum terminal et de l'iléon.

Dans ces régions d'ailleurs, on observe quelques images de floculation du baryum dans le liquide intestinal.

Il n'y a pas d'anomalie de position des anses intestinales.

Au total, ces aspects pourraient correspondre à une insuffisance fonctionnelle du grêle fruste (Dr FAURE).

- Biopsie intestinale

Le relief villositaire du fragment de muqueuse intestinale prélevé au voisinage de l'angle duodéno-jéjunal, est partiellement amputé, ce que laissait soupçonner l'examen à la loupe, ce qui est affirmé par la lecture des lames histologiques.

La hauteur des villosités, en effet, ne dépasse pas le tiers de l'épaisseur totale de la muqueuse ; elles sont larges et souvent ramifiées.

Il ne s'y associe pas de lésion de l'épithélium de surface qui apparaît normal.

Par contre, le chorion est très cellulaire, riche en cellules lympho-plasmocytaires.

Pas d'image de lymphangiectasie.

Au total, atrophie villositaire partielle avec aspect inflammatoire subaigu du chorion (Dr FONTAINE).

Pendant toute son hospitalisation, il est laissé à un régime normal et la courbe pondérale reste stationnaire autour de 5 kg 200. A l'âge de 7 mois il est admis dans une pouponnière de la région parisienne et, après sa biopsie du grêle, il est mis à un régime sans Gluten. Pendant 15 jours, le poids reste sans changement puis en 2 mois, il s'élève de 1 kg 300. A 11 mois, l'enfant pèse 8 kg (il a pris 1 kg 430 en moins de 2 mois) ses selles sont normales. Son abdomen n'est pas augmenté de volume. Il n'a pas encore été remis au régime normal.

Il faut donc, devant une hypotrophie isolée, penser à une malabsorption intestinale, au même titre qu'une malformation cardiaque ou rénale. Une telle hypotrophie pose parfois des problèmes étiologiques difficiles, notamment avec ces troubles nutritionnels acquis du nourrisson entrecoupés d'épisodes infectieux aigus et d'antibiothérapies répétées.

C - Formes simulant un Mégacolon

La maladie peut également prendre le masque d'une maladie de Hirschprung avec émission de selles tous les 2-3 jours et important ballonnement abdominal.

Ainsi l'observation n° 7 en est un exemple :

Frédéric GAR... est né le 5 novembre 1965 après une grossesse et un accouchement normaux. Son poids de naissance était de 3 kg 180. Les farines ont été introduites dans son alimentation à l'âge de 3 mois.

Il est hospitalisé une première fois dans le service à l'âge de 7 mois pour un état général très médiocre dominé par une pâleur intense, une anorexie, des vomissements et une chute de la courbe pondérale depuis l'âge de 5 mois. Il pèse 6 kg à 7 mois. Les examens mettent en évidence une anémie hypochrome hyposidérémique : 3.850.000 GR et 8,80 g d'Hémoglobine - Fer sérique 30 gamma/100 ml sans étiologie précise décelable. Un traitement martial par voie parentérale pendant 10 jours puis par voie orale est entrepris. Puis l'enfant est placé en pouponnière pendant 3 mois ; il prend alors pendant ce laps de temps 1 kg 200 avec un régime normal.

De 10 à 25 mois, la prise de poids est de 2 kg 600.

Il est hospitalisé une deuxième fois à l'âge de 25 mois pour hypotrophie. Au cours de son hospitalisation, outre son hypotrophie : 9 kg 800 et 84 cm 1/2 pour 25 mois, on est frappé par sa constipation habituelle : il émet des selles volumineuses de 180 à 200 grammes tous les 2 jours. Son abdomen par ailleurs est très ballonné. Il a un comportement anormal : il est triste, grognon dès qu'on l'approche.

Les différents examens complémentaires vont révéler qu'il s'agit en fait d'une malabsorption intestinale et non d'un mégacolon.

En effet :

- Numération globulaire :

GR = 4.010.000

GB = 12.000

Hb = 11 g 10

PN = 63 %

Lymphocytes = 35 %

Monocytes = 2 %

- Lipémie = 5,75 g/l

- Cholestérol = 1,80 g/l

- Protides totaux = 50 g/l

- Electrophorèse

Albumine = 56,5 % soit 28,5 g/l

= 2,5 % " 1,5 g/l

= 15,5 % " 7,5 g/l

= 15,5 % " 7,5 g/l

= 10 % " 5 g/l

- Immuno-électrophorèse

Augmentation de la sidérophiline

Augmentation des immunoglobulines portant sur les gamma G et les gamma-A.

Légère diminution de la gamma-M

- Dosage pondéral des graisses fécales (sur 3 jours) = Elimination de 6 g 63 de lipides en moyenne par jour.

- Hyperglycémie provoquée = courbe basse

0' = 0,75 g/l

30' = 0,86 g/l

60' = 0,78 g/l

120' = 0,82 g/l

- Test au Xylose = 16 % de Xylose éliminé en 5 heures
- Test au lipiodol = 15,8 % éliminé en 24 heures
- Transit baryté du grêle

Transit très rapide puisque 2 heures après ingestion le coecum est atteint - Hyperkinésie - Quelques éléments de floculation de la baryte dans du liquide de stase.

Au total, aspect de grêle fonctionnel (Dr FAURE).

- Lavement baryté :

Pas d'anomalie morphologique ou topographique du cadre colique.

- Biopsie intestinale

L'examen à la loupe binoculaire du fragment de muqueuse intestinale prélevé au voisinage de l'angle de Treitz montre une abrasion villositaire totale.

Celle-ci est confirmée par l'examen histologique. La muqueuse n'a plus aucun relief villositaire, l'épithélium de surface est mince, irrégulier, pénétré de lymphocytes. Sa bordure en brosse est mal individualisée.

Le chorion est très infiltré de cellules lympho-histocytaires et surtout plasmocytaires.

Au total, il s'agit d'une atrophie villositaire totale (Dr FONTAINE).

Après ces explorations, l'enfant est mis au régime sans Gluten.

Quelques jours après, son comportement se modifie : il devient plus gai

et souriant. Sa courbe de poids reste stationnaire pendant 3 semaines puis devient régulièrement ascendante.

On voit donc que, devant une symptomatologie fort évocatrice de mégacolon : constipation opiniâtre et météorisme abdominal, il faudra penser à une malabsorption si le lavement baryté s'avère normal.

Il semble qu'il s'agisse dans ces cas d'un véritable mégacolon fonctionnel car on est frappé par la rapidité du transit baryté jusqu'au coecum (2 heures dans notre observation). Plusieurs auteurs ont noté ce fait.

D - Formes succédant à un épisode infectieux aigu

On retrouve dans un certain nombre de maladie coeliaques un épisode de gastro-entérite aiguë à germes figurés dans les antécédents immédiats. Dans 2 de nos observations on constate de tels faits.

- Dans l'observation n° 3, l'enfant Karina CHI... a pris des farines dans son alimentation à l'âge de 3 mois. Vers 4 mois se situent une anorexie notable et une cassure de la courbe de poids. A l'âge de 7 mois 1/2, survient un épisode de gastro-entérite aiguë à colibacilles qui nécessite son hospitalisation. Mais ce n'est que vers l'âge de 15 mois que se précisera de façon nette la symptomatologie coeliaque.

- Dans l'observation n° 4, l'enfant Isabelle GAM... est hospitalisée une première fois dans le service, à l'âge de 9 mois 1/2, pour une diarrhée aiguë à colibacilles 127B8, qui est rapidement guérie sous l'influence du régime carottes-crème de riz et colimycine per os. Son poids de sortie est de 6 kg 720. 6 mois plus tard, le fléchissement de l'appétit noté depuis lors se transforme en une anorexie presque totale et s'accom-

pagne de troubles digestifs à type de vomissements et surtout de diarrhée. Il existe une hypotrophie importante puisqu'à 16 mois, elle pèse 7 kg 100. Les différents examens complémentaires vont faire la preuve de la malabsorption et le régime sans Gluten confirmer le diagnostic par ses effets rapidement favorables.

La survenue d'épisodes intestinaux infectieux juste avant l'éclosion d'une intolérance au Gluten amène à se demander quel est leur rôle exact dans la maladie.

a) Peut-être la gastro-entérite n'a-t-elle qu'un rôle favorisant. L'agression infectieuse ne fait alors que précipiter la survenue de la maladie coeliaque.

b) La fréquence actuelle des formes transitoires de l'intolérance au Gluten, notamment après une infection intestinale, fait émettre l'hypothèse d'un déficit enzymatique acquis, déclenché par l'action des germes pathogènes au niveau de la muqueuse intestinale. L'intolérance au Gluten est réversible dans ces cas car on peut revenir à un régime normal lorsque la muqueuse, après plusieurs mois de régime sans Gluten, a pu se réparer.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il est difficile de trancher et seules des études plus précises et plus prolongées permettront d'élucider le rôle exact de ce facteur infectieux.

E - Formes à révélation tardive

Sur nos 16 observations, 15 fois les premiers troubles se sont manifestés avant 2 ans ; 1 seule fois la maladie n'a débuté qu'après 5 ans.

En effet dans l'observation n° 1, l'enfant Michel SW... n'a pré-

senté durant les 5 premières années de la vie aucun trouble digestif : appétit normal - ni vomissements ni diarrhée - croissance staturo-pondérale satisfaisante. Au cours de la sixième année apparaissent progressivement une anorexie et un ralentissement de la courbe de poids. Mais c'est au début de la 7ème année que les troubles digestifs : anorexie tenace, vomissements répétés et diarrhée graisseuse et abondante se précisent de façon marquée, tandis que se produit une chute de poids considérable (4 kg 800 en 4 mois).

La constitution en quelques mois d'un syndrome coeliaque historique va entraîner son hospitalisation dans le service où examens complémentaires et test thérapeutique vont confirmer le diagnostic.

La survenue tardive peut s'expliquer par le fait que certains enfants atteints de maladie coeliaque peuvent tolérer de petites quantités de Gluten dans leur alimentation ; ce n'est que lorsqu'ils en prennent de grandes quantités que se manifestent les symptômes digestifs et trophiques.

On peut également se demander si la transmission génétique de la maladie n'a pas une pénétrance variable, expliquant que certaines formes atténuées ne se manifestent qu'après un intervalle libre particulièrement long.

Pour terminer, il faut signaler qu'un certain nombre de malades, chez qui le diagnostic a été fait tardivement, notamment à l'âge adulte, ont en fait une histoire clinique remontant aux tout premières années de la vie, voire aux premiers mois. Et, comme le disent TOWNLEY et ANDERSON, "avant d'affirmer que la fréquence de la maladie coeliaque est basse chez l'enfant, le pédiatre devrait s'assurer auparavant qu'elle est rare dans sa localité à l'âge adulte".

RETENTISSEMENT NUTRITIONNEL ET METABOLIQUE

Au cours de l'intolérance au Gluten, l'absorption de nombreuses substances est perturbée. Il en résulte un syndrome carenciel particulièrement complexe dont nous passerons en revue les principaux éléments.

I - L'ANEMIE

Elle est constante. On la retrouve ainsi 15 fois sur nos 16 observations.

La pâleur permet souvent de la soupçonner cliniquement mais seuls les examens hématologiques vont en faire la preuve.

A - Il s'agit le plus fréquemment d'une anémie hypochrome hyposidérémique.

Le chiffre des globules rouges est habituellement égal ou supérieur à 4 millions/mm³.

Le taux d'Hémoglobine est en fait l'élément le plus important à considérer : il est toujours bas, compris dans nos cas entre 4,95 gr et 11,40 g.

Le fer sérique est bas ; pour notre part nous l'avons trouvé entre 30 et 85 gamma pour 100 ml.

On ne retrouve pas de corps de Howell-Jolly ni d'acanthocytes.

Cette anémie est secondaire à une carence prédominante en fer et chez l'enfant, taux d'Hémoglobine et analyse du sang périphérique suffisent habituellement dans son investigation, car des études plus détaillées du métabolisme du fer ont peu d'intérêt pratique et ne sont pas toujours sans innocuité. Le fait que cette anémie ne réponde pas à l'administration orale de fer peut attirer l'attention vers une malabsorption.

La pathogénie de cette anémie ferriprive prête à discussion.

BADENOCH et CALLENDER notent que l'absorption du fer marqué est très diminuée dans la maladie coeliaque de l'adulte. La fréquence de l'anémie hypochrome chez l'enfant s'expliquerait par le fait que, à cet âge, la lésion muqueuse est grandement limitée à l'intestin grêle proximal où les mécanismes de l'absorption du fer sont concentrés.

A l'aide du Fe59, WEBB constate, au contraire, que l'absorption du fer dans la maladie coeliaque de l'enfant est comparable à celle des témoins (sauf 1 cas). Il en déduit qu'une malabsorption persistante du fer existerait seulement lors des poussées et ne serait pas la cause essentielle de la carence en fer. Il incrimine à son origine d'autres facteurs : alimentation pauvre en fer - perte de fer par saignement intestinal - élimination excessive de cellules épithéliales muqueuses ou de cellules inflammatoires.

B - Il est exceptionnel de découvrir une anémie macrocytaire et mégaloblastique au cours de la maladie coeliaque de l'enfant, contrairement à ce que l'on observe chez l'adulte. Nous n'en avons noté aucun cas.

Cette anémie est due à une carence en vitamine B12 et en acide folique.

1 - La carence en Vitamine B12

Elle a surtout été étudiée dans la sprue idiopathique de l'adulte. Après ingestion d'une dose de cyanocobalamine marquée au cobalt radioactif, la mesure de la radioactivité dans le sang ou dans l'urine (test de SCHILLING) montre une absorption très diminuée de la vitamine B12.

Le dosage de la vitamine B12 sérique par méthode microbiologique a permis de montrer que quelques enfants atteints de maladie coeliaque avaient des taux anormalement bas de vitamine B12 sérique (CAMERON et Coll. 1962).

Enfin, reflet de cette carence, l'excrétion urinaire de l'acide méthylmalonique est augmentée.

2 - La carence en Acide Folique

Connu très tôt, cette carence en acide folique a fait l'objet de nombreux travaux ces dernières années.

a) Le taux de l'acide folique sérique, mesuré par méthode microbiologique (DORMANDY et Coll. 1963 - WATERS et MOLLIN 1961) est abaissé au cours de la maladie coeliaque. Avant tout traitement on trouve ce taux à 3 - 4 microgrammes par litre (normale chez l'enfant de 6 mois à 7 ans = supérieur à 6 microgrammes par litre). (NAVARRO et coll. 1968).

Lorsque l'enfant est mis à un régime sans Gluten, le taux d'acide folique sérique revient rapidement à la normale, alors que chez l'adulte

la remontée à un taux normal après institution d'un régime sans Gluten est très lente (WATERS et MOLLIN).

b) Le test au FIGLU

L'acide formimino-glutamique (FIGLU) est un métabolite de l'histidine qui ne peut être dégradé qu'en présence d'acide folique. L'excrétion urinaire de quantités excessives de FIGLU après une charge orale en histidine témoigne donc d'une déficience en acide folique.

Le test consiste à donner par la bouche 20 g de l-histidine par 1,73 m² de surface corporelle et à recueillir les urines pendant les 12 heures qui suivent l'ingestion. Le FIGLU est alors dosé dans ces urines collectées.

Habituellement dans la maladie coeliaque, l'excrétion du FIGLU est excessive par rapport aux valeurs observées chez les enfants normaux de même âge (DORMANDY et coll. 1963), et cela malgré l'absence d'anémie mégalo-blastique. Pour FREZAL et Coll. (1964), le test à l'histidine est variable dans la maladie coeliaque de l'enfant et les taux de FIGLU observés ne sont pas toujours excessifs par rapport aux valeurs normales. Les résultats sont également très variables après mise au régime sans Gluten. La valeur de ce test est donc très incertaine dans la maladie coeliaque, d'autant qu'il est anormal dans bien d'autres affections (infection prolongée-carence d'apport), voire même chez l'enfant normal.

II. - LES ANOMALIES DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

L'intolérance au Gluten a des répercussions importantes et fréquentes sur le métabolisme phospho-calci-que, notamment sur le tissu osseux. Les manifestations cliniques en sont rares. C'est exceptionnelle-

N°	Sang		Protides			Lipides		Métabolisme Calcique					Ionogramme	
	GR	Hb g/100ml	Totaux g/l	Alb %	Electro- phorèse % γ	Totaux	Choles- térol	Rachi- tisme	Ostéo- porose	Ca mg/l	P mg/l	Phospha- tase U.B.	Na meq/l	K meq/l
1	M ₃ 850	VG=0,84	50	47,5	18,5	8 g	1 g 50	0	0	90	35	3	139	4,9
2										97	38			
3	M ₄ 260	9 g	57	72	7	6,70	1,50		0	71	60	6	137	
4	M ₄ 200	8 g 10	73	56	14,5		1,05		+	87			N1	N1
5	M ₄ 020	8 g 70	67	72	6,5				+					
6	M ₄ 650	10 g 70	61	50,5	16,5			0		97			141	4,6
7	M ₃ 850 M ₄ 010	8 g 80 11 g 10	50	56,5	10	5,75	1,80		0					
8	M ₄ 560	7 g 80	67	56	13	4,75	1,90	0	0	95				
9	M ₄ 010	10	62	58	7,5				+	89				
10	M ₄ 500 M ₄ 300	12 g 30 11 g 10	76	48,5	21	4,50	1,65		+	100	55	8	133	4
11	M ₄ 890	11 g 40	67	66,5	8				0	91			143	
12	M ₄ 060	10 g 40	54						+	85 91	9 9	9 5	143	
13	M ₄ 100	9 g 20	44						+	100			139	
14	M ₄ 320	10g						+		81	45	48		
15	M ₄ 200	4 g 95	51	35,7	3,6	3,55	1 g	+	++	56	30	18	134	3,1
16	M ₄ 915 M ₃ 520 M ₃ 810	10 g 20 9 g 20 10 g 70	67 73	62 50	10 14	5 g	1 g 50	0	++	90	51	9	137	6

ment qu'existent des signes évidents de rachitisme (obs. n° 14). On observe parfois une convulsion ou une crise de tétanie due à l'hypocalcémie (obs. n° 15).

En fait 2 ordres d'investigations vont mettre en évidence ces anomalies :

- l'examen radiologique du squelette
- l'étude des constantes biochimiques

A - L'examen Radiologique du Squelette

Les signes radiologiques osseux sont très fréquents au cours de la maladie coeliaque : 9 fois sur nos 16 observations.

Ces anomalies radiologiques sont très en retard sur le véritable début de la maladie et pour qu'on puisse discerner radiologiquement une déminéralisation osseuse, il faut qu'une importante déplétion du calcium de l'organisme se soit déjà produite. Les anomalies osseuses sont le témoin d'une carence sévère ou prolongée. Un aspect normal de la trame osseuse n'exclut pas une perturbation notable du métabolisme calcique (BENSON et Coll. 1964).

Les anomalies squelettiques de la maladie coeliaque sont une combinaison d'ostéoporose et de rachitisme, le rachitisme de l'enfant ayant la même signification que l'ostéomalacie de l'adulte.

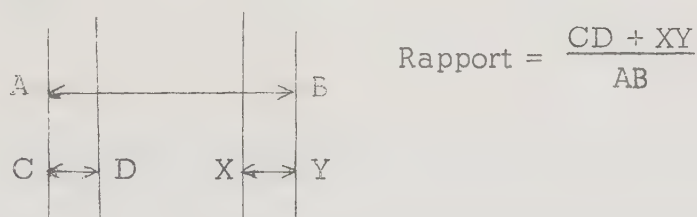
1 - L'ostéoporose

Elle est de loin la plus fréquente. Radiologiquement, les os ont un aspect gracile. La trame osseuse est irrégulière ou a disparu, donnant un aspect "gomme", "lavé" au squelette, particulièrement au niveau des

métaphyses où l'on voit des stries scalaires horizontales.

Les noyaux épiphysaires sont petits, parfois cerclés. Il existe assez souvent un retard de l'âge osseux.

Au niveau des os longs des membres, il existe un amincissement des corticales. Le rapport cortico-diaphysaire est nettement inférieur à la normale. On peut le mesurer à la partie médiane de la diaphyse tibiale de face (J. BERNARD et LAVAL-JEANTET).



Mc. CRAE mesure le rapport cortico-diaphysaire au niveau de la partie moyenne du 2ème métacarpien. Il a pu ainsi comparer cet index métacarpien chez des sujets témoins et des sujets atteints de maladie coeliaque par différentes tranches d'âge. La différence est fort significative car la moyenne de l'index métacarpien dans la maladie coeliaque est nettement inférieure à la normale.

2 - Le Rachitisme

Il est beaucoup plus rare. Sur nos 16 observations, nous ne l'avons observé que 2 fois (obs. n° 14 et 15) et encore de façon modérée. Dans l'observation 14, l'enfant recevait pourtant régulièrement 1.600 Unités de vitamine D par jour.

PELIKAN, sur un groupe de 106 malades atteints de maladie coeliaque, ne l'a retrouvé que 6 fois. Il signale que les signes du rachitisme surviennent tardivement, volontiers à la puberté, témoignant d'un régime mal suivi qui entretient la malabsorption.

Radiologiquement, il existe habituellement un élargissement en cupule et une irrégularité de la zone métaphysaire. Parfois on peut noter des déformations diaphysaires. Ce n'est que dans les cas extrêmes que l'on trouve des stries de Looser-Milkman ou de vraies fractures.

B - Les constantes Biochimiques

1 - La calcémie

Elle est habituellement normale dans la maladie coeliaque de l'enfant.

Parfois existe une hypocalcémie. Nous ne l'avons notée que 3 fois (obs. n° 3 - 14 et 15). Chez l'adulte, au contraire, l'hypocalcémie est extrêmement fréquente, puisqu'on la retrouve dans 2/3 des cas de sprue idiopathique.

2 - La phosphorémie

Elle est variable. Quand existe une hypocalcémie, la phosphorémie peut être :

- soit normale ou élevée
- soit basse, reflétant une hyperparathyroïdie secondaire à la chute du calcium sérique (obs. n° 15)

3 - Les phosphatases alcalines

Elles sont le plus souvent normales. Leur taux est habituellement augmenté mais de façon modérée en cas d'hypocalcémie.

4 - Les éliminations urinaires

La calciurie est le plus souvent normale (MILHAUD), parfois réduite.

La phosphaturie est variable, dépendant dans une large mesure de la réaction parathyroïdienne :

- élevée en cas d'hyperparathyroïdie secondaire
- basse en cas de sidération parathyroïdienne

C - Physiopathologie

Au cours de la maladie coeliaque, les anomalies du métabolisme phospho-calcique sont dues à une carence en calcium associée à une carence en vitamine D.

1 - L'absorption du calcium alimentaire et la réabsorption du calcium endogène contenu dans les sécrétions digestives sont diminuées. Le coefficient d'utilisation digestive du calcium est fortement abaissé. Il en résulte une élimination élevée du calcium par les fèces. Associé aux acides gras, la plus grande partie du calcium fécal est rejeté sous forme de savons. Mais il n'y a aucune corrélation entre l'importance de la stéatorrhée et le taux du calcium fécal (MOSS et Coll. 1965).

2 - Il existe également une malabsorption de la vitamine D, concomitante du trouble d'absorption des autres substances liposolubles. Cette carence en vitamine D ne fait que diminuer encore l'absorption du calcium (NORDIN 1961).

NASSIM et Coll. (1959) ont suggéré que le métabolisme intermédiaire de la vitamine D est anormal dans la maladie coeliaque non traitée car le rachitisme est résistant à la vitamine D, qu'elle soit administrée par voie orale ou parentérale, tant que l'enfant n'est pas au régime sans Gluten.

3 - Carence calcique et carence en Vitamine D vont entraîner une hyperparathyroïdie secondaire qui va assurer la stabilité de la calcémie,

tout en abaissant le taux du phosphore sanguin.

Pendant un temps plus ou moins long, l'équilibre calcique va être maintenu. Calcémie et calciurie restent normales, mais le fond commun calcique, ainsi que le degré d'accrétion osseuse et d'ostéolyse, sont diminués. Les explorations cinétiques au Ca 45 ont permis d'en faire la preuve (MILHAUD).

L'hypocalcémie et l'hypocalciurie peuvent s'expliquer par 2 mécanismes :

- Dans certains cas, la carence calcique entraîne une hyperparathyroïdie secondaire mais, en l'absence de vitamine D, la parathormone n'a aucun pouvoir pour libérer le calcium fixé sur l'os. On observe alors une hypocalcémie avec hyperphosphaturie et hypophosphatémie. Cette dernière explique l'absence de calcification du tissu ostéoïde c'est-à-dire l'ostéomalacie.

- Dans les formes très sévères ou prolongées, le réservoir calcique osseux peut être en voie d'épuisement et l'hypersécrétion parathyroïdienne reste alors sans effet sur l'hypocalcémie.

D - Interprétation des Anomalies Squelettiques

Le tissu osseux se présente comme une matrice de fibres collagènes sur laquelle se déposent des cristaux de phosphate tricalcique.

Au cours de la maladie coeliaque, nous l'avons vu, l'atteinte osseuse est un mélange d'ostéomalacie et d'ostéoporose.

1 - L'ostéomalacie ou rachitisme chez l'enfant consiste en un défaut de minéralisation de l'os nouveau.

C'est la carence en vitamine D, qui en est à l'origine car la vitamine D, outre son action, sur l'absorption intestinale du calcium, a une action sur l'os en favorisant l'accrétion osseuse. Nous avons vu également que la carence en vitamine D, en empêchant le rôle d'ostéolyse de la parathormone, maintenait une hyperparathyroïdie secondaire avec hypophosphatémie.

Il en résulte le développement d'un tissu ostéoïde non calcifié et anarchique. Il y a ainsi diminution de la fraction minérale de l'os sans réduction de la masse osseuse. Comme chez l'enfant la croissance est très rapide aux épiphyses, c'est à ce niveau que le défaut se manifeste particulièrement.

2 - L'ostéoporose consiste en une réduction quantitative de la masse osseuse sans altération de la qualité de l'os.

On a cru longtemps qu'elle était due à un trouble portant primitivement sur la trame protéique de l'os. NORDIN a montré qu'elle était souvent secondaire à une carence calcique. "Dans tout bilan calcique négatif, la différence entre l'entrée du calcium et la sortie est inévitablement comblée aux dépens du squelette. La soustraction de minéral osseux est immédiatement suivie par la suppression de la matrice de l'os. Il n'y a dès lors pas ou peu de réduction de la fraction minérale osseuse".

Chez l'animal une carence calcique isolée produit une ostéoporose. Chez l'homme, l'ostéoporose idiopathique est induite le plus souvent par un bilan calcique négatif.

E - Anomalies du métabolisme du Magnésium

Au cours de la maladie coeliaque, le magnésium sérique est le

plus souvent normal car le déficit reste en règle extra-cellulaire. Cependant il peut être abaissé de façon modérée ou même sévère comme dans le cas de GOLDMAN et Coll. (1962). Quand on trouve une hypomagnésémie, elle coexiste habituellement avec une hypocalcémie.

L'hypomagnésémie, à plus forte raison quand elle s'associe à une hypocalcémie, peut être à l'origine de désordres neurologiques : convulsions - crises de tétanie ou de dilatation intestinale importante. Aussi l'existence de tels signes cliniques au cours d'une maladie coeliaque doit-elle conduire à une investigation plus poussée et notamment à un dosage de la magnésémie.

L'hypomagnésémie s'explique facilement par le fait que le magnésium, comme le calcium, se combine aux acides gras pour réaliser des savons insolubles et inabsorbables. HEATON et FOURMAN (1965) suggèrent que la carence en magnésium contribue à l'hypocalcémie. En effet, l'administration parentérale de sels de magnésium seuls entraîne une élévation des taux sériques du magnésium et du calcium chez des malades présentant une malabsorption après résection intestinale. On peut penser qu'une interaction identique joue au cours de la maladie coeliaque.

III. - LES ANOMALIES DES PROTIDES SANGUINS

Le dosage des protides sanguins totaux et l'électrophorèse des protides doivent faire partie des examens de routine lors de l'investigation d'une intolérance au Gluten.

A - Résultats

1 - Taux des protides sanguins totaux

Sur 14 observations où ce dosage a été pratiqué, on note :

- 6 fois une hypoprotidémie au dessous de 60 grammes par litre
- 2 fois un taux aux limites inférieures de la normale (obs. n° 6 et 9)
- 6 fois un taux normal.

2 - Electrophorèse des protides

L'hypoprotidémie, lorsqu'elle existe, porte sur l'ensemble des fractions mais elle intéresse surtout l'albumine et les gamma-globulines. Les taux d'albumine et de gamma-globulines sont le plus souvent abaissés de façon proportionnelle. Parfois au contraire, il existe une hypoalbuminémie isolée (obs. n° 1 et 6) ou un abaissement isolé des gamma-globulines (obs. n° 3 et 9).

L'hypoalbuminémie est habituellement latente sans aucune symptomatologie clinique. Ce n'est qu'exceptionnellement qu'elle se manifeste par des oedèmes.

L'hypogammaglobulinémie secondaire n'entraîne habituellement aucune élévation de la fréquence des infections. Cependant il faut noter que, dans 2 de nos observations (obs. n° 3 et 15) où le chiffre de gamma-globulines est assez bas, on retrouve un nombre important d'infections (rhinopharyngites - otites à répétition - mastoïdite).

L'immuno-électrophorèse, si elle est faite, montre une diminution habituellement modérée des immunoglobulines gammaA et gammaM. Jamais on n'obtient les taux très bas rencontrés au cours des déficits immunitaires congénitaux. Il est important de rappeler que les hypo ou les agammaglo-

bulinémies congénitales peuvent être à l'origine d'une malabsorption.

B - Physiopathologie

Pour expliquer l'abaissement du taux des protides sanguins, plusieurs mécanismes ont été invoqués.

1 - Une diminution de la synthèse protéique a d'abord été avancée mais aucun élément positif n'a vérifié cette hypothèse. Cependant, pour expliquer des taux très bas de gamma-globulines, un défaut de leur synthèse a été incriminé. Mc CARTHY et Coll. (1966) a trouvé qu'un certain nombre d'adultes atteints de stéatorrhée idiopathique avaient une atrophie et un dysfonctionnement du système lymphoréticulaire mais de semblables anomalies n'ont pas été démontrées dans la maladie coeliaque de l'enfant.

2 - La malabsorption globale entraîne sûrement un trouble de l'absorption des protéines. Il existe souvent un bilan azoté négatif, s'accompagnant d'une excrétion azotée par les fèces particulièrement élevée. Cependant un bilan positif peut parfois s'observer en augmentant l'ingestion de protides.

Mais depuis plusieurs années, de nombreux auteurs, en utilisant les protéines et les acides aminés marqués ont montré une disparition très accélérée de la sérum-albumine mais aussi des gamma-globulines. L'hypo-protidémie semblait donc être le résultat d'une augmentation du catabolisme protéique.

3 - Déperdition intestinale de protéines plasmatiques

L'existence d'une entéropathie exsudative au cours de la maladie coeliaque est un fait de connaissance relativement récente mais actuellement bien établi. En 1959, GORDON, SCHWARTZ et JARNUM ont montré la possibilité d'une entéropathie exsudative au cours de la sprue. Puis ulté-

ricieurement ROYER puis NUSSLE et Coll. ont montré qu'une hypoprotidémie d'allure primitive pouvait correspondre à une affection digestive latente, en particulier à l'intolérance à la gliadine.

a) Mécanisme

L'entéropathie exsudative n'est que l'exagération d'un processus physiologique. ~~Chez~~ le sujet normal, une certaine quantité de protéines sériques passent des capillaires dans les espaces interstitiels. C'est un phénomène général puisqu'on retrouve des protéines sériques tout le long du tube digestif : salive - liquide gastrique - sécrétions de l'intestin grêle - bile - mucus colique (HOLLANDER). On a pu calculer approximativement que la quantité minimum d'albumine passant dans le tube digestif était comprise entre 33 et 50 % de l'albumine totale dégradée par 24 heures, ce qui représente une proportion très importante du catabolisme de l'albumine.

Ces protéines plasmatiques, exsudées dans la lumière intestinale, sont transformées par la digestion en acides aminés. Ceux-ci sont alors réabsorbés et réutilisés par le foie pour la synthèse de nouvelles protéines. Ainsi est réalisé un véritable cycle entéro-hépatique des protéines sériques. Lorsqu'il existe une déperdition exagérée de ces protéines plasmatiques dans l'intestin, une certaine quantité peut s'éliminer par les fèces mais le plus souvent la digestion des protéines et la réabsorption des acides aminés sont normales mais la capacité de synthèse de l'organisme est débordée. Les acides aminés, disponibles mais non utilisables, sont éliminés par les urines, sans remédier à l'hypoprotéinémie.

Plusieurs mécanismes, certainement intriqués jouent un rôle dans cette déperdition normale ou pathologique de protéines plasmatiques à travers la muqueuse digestive :

- sécrétion active par les cellules muqueuses
- diffusion passive entre les cellules muqueuses
- exsudation à travers une muqueuse inflammatoire ou ulcérée
- anomalie métabolique des cellules muqueuses.

b) Méthodes d'étude

Elles sont nombreuses :

. Méthodes à l'albumine marquée

- L'utilisation de l'albumine marquée à l' ^{131}I a un inconvénient majeur : la molécule une fois excrétée dans l'intestin est déshalogénée et une partie de l'iode ^{131} est réabsorbé. Pour éviter cette réabsorption on administre par voie orale une résine échangeuse d'ions qui chélate l'iodure et l'excrète dans les selles.
- L'albumine marquée au ^{51}Cr altère le métabolisme de la protéine car elle est dégradée plus rapidement que l'albumine normale.

. Le test de GORDON à la PVP ^{131}I (polyvinylpyrrolidone marquée à l' ^{131}I) est en fait l'épreuve primordiale.

La PVP est une macromolécule artificielle qui, injectée par voie veineuse, traverse la barrière digestive, et, une fois dans l'intestin n'est pas attaquée par les enzymes digestifs ni réabsorbée et s'élimine par les fèces.

Après injection veineuse d'une dose donnée de PVP marquée, on mesure la radio-activité émise par les selles au cours des 3 jours qui suivent.

Chez l'enfant et le nourrisson normaux, le taux d'élimination fécale a été trouvé égal ou inférieur à 0,80 % de la dose administrée par de nombreux auteurs.

c) Déperdition intestinale de protéines au cours de la maladie coeliaque.

PARKINS (1960) a démontré l'existence d'une entéropathie exsudative chez 4 adultes sur 10 atteints de sprue et chez 1 enfant atteint de maladie coeliaque. A la phase aiguë de la maladie, il n'a trouvé aucune relation entre les pertes fécales de PVP marquée et le taux de sérum-albumine ou la sévérité de l'atteinte muqueuse à la biopsie.

ROYER (1960) a montré que la maladie coeliaque pouvait prendre le tableau clinique d'une hypoprotéïnémie due à l'entéropathie exsudative. Le régime sans Gluten entraîne la guérison.

ROTEM et CZERNIAK (1964) ont particulièrement étudié ce problème. Leurs constatations sont les suivantes :

- L'excrétion fécale de PVP marquée est augmentée chez tous les enfants atteints de maladie coeliaque en pleine évolution, bien que tous n'aient pas une hypoprotidémie (4 sur 6 étaient hypoprotidémiques). La moyenne d'élimination fécale pour chaque patient est de 2,75 %.

- Sur 8 enfants traités, l'excrétion fécale de PVP marquée est normale chez 4 et élevée chez les 4 autres. Leur état clinique est pourtant satisfaisant sans hypoprotidémie, mais il est difficile d'affirmer que le régime était correctement suivi.

- Après institution d'un régime sans Gluten chez des enfants atteints de maladie coeliaque en évolution, on observe une diminution de l'excrétion fécale de PVP marquée et une remontée parallèle de la sérum-albumine.

- L'amélioration sous traitement montre en outre qu'il existe une

corrélation entre les anomalies de la structure histologique de la paroi intestinale et la traversée anormale de cette barrière par la PVP.

IV. - LES ANOMALIES DES LIPIDES SANGUINS

A - Taux des lipides et du cholestérol sanguins

1 - La lipémie est fort variable

Elle est parfois normale (obs. n° 3 et 7). Mais le plus souvent elle est abaissée (obs. n° 8 - 10 et 15).

2 - La cholestérolémie

Elle est soit normale soit basse (obs. n° 4 et 15) avec un rapport cholestérol estérifié normal.
cholestérol total

3 - L'électrophorèse des lipides sanguins montre que l'abaissement porte surtout sur les Béta-lipoprotéines alors que les alpha-lipoprotéines sont peu modifiées.

Le taux des triglycérides est très diminué.

B - Etude qualitative

L'étude de la composition des lipides en acides gras au cours de la maladie coeliaque a montré que l'acide linoléique était diminué dans toutes les fractions, alors que les autres acides gras (oléique-palmitoléique-myristique et laurique) sont augmentés. De telles constatations sont identiques à celles que l'on observe dans la carence lipidique prolongée (LAMY et coll.)

V. - LES ANOMALIES DU METABOLISME HYDRO-ELECTROLYTIQUE

A - Métabolisme de l'Eau

Dans la maladie coeliaque de l'adulte il existe un retard à l'élimination de l'eau après surcharge hydrique par voie orale (COOKE et FRENCH 1958 - MISK - NORDIO - TOWNLEY et ANDERSON) et la polyurie nocturne est parfois un symptôme de premier plan. Les mêmes troubles existent vraisemblablement chez l'enfant mais n'ont pas été suffisamment explorés.

L'absorption de l'eau au niveau de l'intestin n'est pas un phénomène purement passif, dû à un appel osmotique secondaire à l'absorption du sodium et surtout du glucose. C'est sûrement aussi un processus actif car elle dépend des mécanismes aérobies et des donneurs d'énergie (A.T.P.).

Le retard à l'élimination de l'eau a reçu plusieurs explications :

- 1°) Il a été rapporté au séjour prolongé d'importantes quantités d'eau mélangées à des aliments non absorbés car l'élimination de l'eau est beaucoup plus rapide quand le sujet est à jeûn.
- 2°) Pour MISK, ce trouble de la diurèse se voit aussi bien après une surcharge hydrique par voie orale ou veineuse, que le sujet soit à jeûn ou non. Il est en étroit rapport avec la sévérité de la maladie et les perturbations de l'excrétion rénale sont sûrement importantes.
- 3°) TAYLOR (1954) a trouvé une corrélation entre le degré du retard à l'élimination de l'eau et l'importance de la stéatorrhée chez les sujets atteints de maladie coeliaque. Mais la malabsorption des graisses n'est certainement pas seule en cause car une fois

sur deux l'élimination de l'eau est normale chez les sujets qui ont une stéatorrhée d'origine pancréatique.

4°) Enfin on a pu faire jouer un rôle à une insuffisance cortico-surrénale secondaire.

B - Métabolisme du Sodium et du Potassium

1 - Sodium

L'absorption intestinale de sodium est normalement très rapide (6ème minute) comme l'ont montré les études faites à l'aide du ^{24}Na (BERNIER et Coll. 1961).

Dans la maladie coeliaque, il y a un retard net à l'absorption du sodium. D'autre part quand la diarrhée est sévère, des pertes fécales considérables de sodium peuvent survenir (COOKE et FRENCH 1958).

Cependant la natrémie est habituellement normale et les ionogrammes effectués dans nos observations l'attestent ; 2 fois seulement la natrémie était un peu basse (obs. n° 10 et 15). Le capital sodé de l'organisme est normalement peu touché.

2 - Potassium

De même, la kaliémie est habituellement normale (sauf obs. n° 15). Mais kaliémie et potassium total de l'organisme peuvent être considérablement diminués lorsqu'une diarrhée sévère entraîne d'importantes pertes fécales en potassium (COOKE et FRENCH). Même avec une kaliémie normale, la déplétion potassique prolongée peut entraîner une néphropathie tubulaire.

Cette déplétion potassique peut avoir une traduction clinique : dilatation intestinale marquée - fatigue musculaire - crampes. Une telle sympto-

matologie, de même qu'une diarrhée sévère ou prolongée, impose la mesure de la kaliémie.

VI. - ANOMALIES DE LA CRASE SANGUINE

La crase sanguine est habituellement normale dans l'intolérance au Gluten. Parfois cependant, en l'absence de tout signe clinique on peut observer une hypoprothrombinémie accompagnée d'un abaissement de la proconvertine et du facteur Stuart (obs. n° 10 et 16). Ces anomalies doivent être attribuées à une malabsorption de la vitamine K et sont facilement réversibles par administration parentérale de vitamine K.

L'étude de la crase sanguine doit faire partie des investigations au cours de la maladie coeliaque, si le malade présente une tendance aux hémorragies ou aux ecchymoses.

En tout cas, ce doit être un examen de routine avant une biopsie intestinale ou une intervention chirurgicale.

EXPLORATION FONCTIONNELLE DE L'ABSORPTION INTESTINALE

Devant un syndrome coeliaque, il importe de déterminer, d'une part l'existence d'une malabsorption, d'autre part la nature des substances alimentaires dont l'absorption est perturbée.

De nombreux tests ont été utilisés pour mesurer la capacité exacte d'absorption de l'intestin grêle. On peut les classer en 2 catégories principales.

- 1°) Les uns mesurent la quantité de substance non absorbée et excrétée dans les selles. Connaissant la quantité ingérée, il est facile d'en déduire le degré d'absorption. Ces tests prennent du temps car ils exigent un recueil de selles pendant plusieurs jours ; mais ils ont l'avantage de donner une idée assez exacte de l'absorption.
- 2°) Les autres tests consistent à déterminer les taux sanguins ou urinaires d'une substance donnée, pendant les heures qui suivent l'ingestion d'une dose de charge.

Ils ont l'avantage de pouvoir être exécutés très rapidement, en un laps de temps de quelques heures ; mais ils font jouer de nombreux facteurs qui en rendent l'interprétation parfois difficile. Ainsi la courbe de surcharge sanguine ou le taux d'élimination urinaire ne sont que la résultante du comportement métabolique de la substance étudiée. Peuvent en effet être en jeu le remplissage gastrique, l'absorption intestinale,

la répartition dans le sang et les liquides extracellulaires, l'utilisation cellulaire, le stockage et la libération par le foie, l'excrétion urinaire !

Le clinicien est souvent désarmé devant la multiplicité de ces tests dont aucun n'est parfait. Notre but est de l'orienter dans son choix, en faisant une revue détaillée de ceux qu'on utilise de façon habituelle et en nous bornant à citer brièvement ceux dont l'intérêt pratique est modeste.

I. - ABSORPTION DES GRAISSES

A - Recherche d'une Stéatorrhée

L'élimination accrue des graisses fécales a été l'une des premières anomalies biochimiques décelée au cours de la maladie coeliaque (HERTER 1908) et l'un des principaux signes qui ont permis de montrer l'étroite relation entre maladie coeliaque et sprue idiopathique de l'adulte (THAYSEN 1932).

La mise en évidence d'une stéatorrhée représente l'une des étapes les plus importantes dans le diagnostic de maladie coeliaque.

1 - L'aspect macroscopique

L'aspect macroscopique des selles qui contiennent un excès de graisses est fort variable et volontiers trompeur car la selle peut être liquide, pâteuse, voire même très consistante. Cependant deux caractères peuvent faire suspecter une stéatorrhée :

- d'une part la pâleur des selles, qui est un des signes les plus constants,
- d'autre part, leur aspect brillant et luisant.

2 - L'examen microscopique

L'examen microscopique de la selle fraîche, après coloration au Soudan, permet au biologiste entraîné de reconnaître de façon plus ou moins grossière les stéatorrhées à graisses neutres ou à acides gras et d'en apprécier dans une certaine mesure la part respective. Pour être significatif, il faut que les globules graisseux soient en très grand nombre et que la lecture au microscope soit facile. Une cotation de 0 à ++++ permet de chiffrer la stéatorrhée. Par ailleurs la richesse des selles en acides gras est un trait caractéristique de la maladie coeliaque.

Cette méthode s'est révélée 10 fois très positive sur les 11 fois où elle a été pratiquée dans nos cas d'intolérance au Gluten. La seule fois où elle est négative, le dosage pondéral des graisses est concordant car il n'existe pas de stéatorrhée (obs. n° 13).

Cet examen donne une idée globale de la stéatorrhée à condition d'être effectué par un observateur averti et entraîné. Mais il a l'inconvénient majeur d'être très imprécis, car il se borne à apprécier la concentration lipidique d'une petite fraction de selle et ne tient aucun compte des variations d'une selle à l'autre et d'un jour à l'autre. Si on compare les résultats positifs obtenus au dosage pondéral des graisses fécales, on s'aperçoit que, sur 9 examens où cette comparaison peut être faite, les résultats concordent dans 5 cas et sont en désaccord dans 4 cas.

Aussi faut-il n'accorder à cet examen qu'une valeur diagnostique limitée et bien définie : elle donne une appréciation d'ensemble et doit rester une simple méthode de débrouillage.

3 - Le dosage pondéral des Graisses Fécales Totales

La détermination quantitative des lipides fécaux éliminés par 24 heures reste encore la méthode la plus pratique pour mesurer la stéatorrhée.

a) Protocole

Les selles seront recueillies 3 jours de suite car il existe d'importantes variations d'un jour à l'autre dans le poids des selles et dans la stéatorrhée. Ce délai de 3 jours est habituellement suffisant pour obtenir des résultats valables mais il est parfois nécessaire de le prolonger à 5 jours si le malade est constipé ou si la stéatorrhée est minime. Le dosage des graisses sur des échantillons isolés de selles ou sur un recueil de 24 heures ne donne pas une idée suffisamment exacte de la stéatorrhée et doit être écarté.

Il faut s'assurer que la totalité des selles éliminées dans les 24 heures par l'enfant a été recueillie car un recueil incomplet invalide l'examen, notamment lorsque des selles liquides s'infiltrant à travers les couches. Dans ce cas, si les selles sont particulièrement molles ou liquides, on peut se servir d'un matelas métabolique pour les recueillir. Dans la mesure du possible, il est préférable de séparer urines et fèces mais la souillure des selles par l'urine ne constitue pas une contreindication au dosage des graisses.

Pendant toute la durée du recueil, l'enfant doit rester au régime habituel qui était le sien avant d'être hospitalisé car il doit ingérer une quantité normale de graisses alimentaires. En effet si la quantité de graisses ingérées est basse, le dosage de la stéatorrhée est sans valeur.

b) Méthode de dosage

Nous utilisons une technique pondérale simplifiée dont les temps principaux sont les suivants :

- Noter le poids des selles de 24 heures
- Dans une capsule tarée peser 10 grammes de selles - les triturer avec 10 grammes de sable. Dessécher le mélange à l'étuve à 100° pendant 24 heures.
- Peser le mélange capsule + résidu sec. En déduire le % d'humidité et le % de résidu.
- Introduire le résidu sec pulvérisé dans une cartouche à extraction - Extraire par l'éther pendant 2 heures dans un soxhlet.
- Introduire l'extrait étheré dans une capsule tarée - l'évaporer à sec.
- Peser l'ensemble capsule tarée + résidu lipidique - en déduire le poids de résidu lipidique.

Le tableau des résultats comporte ainsi : poids des selles de 24 heures - % d'humidité - % de résidu sec - % de lipides par rapport aux selles fraîches - % de lipides par rapport au résidu sec - quantité de lipides éliminés par 24 heures.

Le dosage sera fait sur les selles de 24 heures (pendant 3 jours) et on calculera ensuite l'excrétion journalière moyenne de graisses fécales.

Cette méthode dose les lipides totaux et ne fait aucune différence entre acides gras et triglycérides mais une telle différenciation n'a pas une très grosse valeur diagnostique.

La méthode titrimétrique de VAN de KAMER et Coll. (1949) est la plus couramment employée pour le dosage des lipides fécaux car elle est particulièrement rapide, précise et facilement reproductible. Opérant sur des selles fraîches, elle évite de surcroît les odeurs nauséabondes dans

le laboratoire. Etant également une méthode de dosage global, les chiffres obtenus sont à peu près comparables à ceux de notre technique pondérale.

c) Résultats chez l'enfant normal

La quantité de graisses éliminées dans les fèces par 24 heures (sur 3 jours) ne dépasse pas 3 à 4 grammes chez le nourrisson et le jeune enfant normaux. Chez l'enfant plus grand la limite supérieure de la normale est de 5 grammes par 24 heures.

En fait cette excrétion lipidique fécale reste le plus souvent inférieure à 2,50 grammes par jour. Voici les valeurs moyennes trouvées par différents auteurs (en gr/24 h) :

	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois	12-24 mois	2-6 ans
HOLT et Coll.		2,26	2,60	2,74	
D.H.ANDERSEN			1,0	0,95	1,0
LAMY et Coll.	0,85	1,17	1,24	1,59	

De tels taux de lipides fécaux correspondent à un coefficient d'absorption, c'est-à-dire un pourcentage d'absorption des graisses ingérées, de 90 à 98 %.

L'excrétion des graisses n'est jamais complètement nulle chez l'enfant normal, qu'il soit à jeûn ou avec un régime sans graisses. Il peut ainsi éliminer 0,50 g à 1,50 g de graisses fécales par jour. Cette "excrétion obligatoire" est composée de graisses endogènes dont l'origine vraisemblable est multiple : desquamation des cellules muqueuses - synthèse par les bactéries intestinales - exsudation dans la lumière digestive. Dans

ces conditions on voit qu'une ingestion basse de graisses durant la période de recueil peut fausser les résultats.

Quand on augmente la quantité de graisses ingérées, on trouve des taux de lipides fécaux plus élevés. Mais même avec d'importantes quantités ingérées, l'élimination des graisses fécales s'accroît de façon modeste quand l'absorption lipidique est satisfaisante. Et on peut dire qu'avec un régime normal le taux des graisses fécales reste chez le sujet normal dans les limites indiquées ci-dessus, ce qui donne toute sa valeur à cet examen.

d) Résultats dans la maladie coeliaque

On peut parler de stéatorrhée si le poids des graisses fécales est supérieur à 4 grammes par jour chez le nourrisson et le jeune enfant et supérieur à 5 grammes chez le grand enfant.

Sur les 15 observations où nous avons pratiqué le dosage, on note :

- 7 fois une élimination dans les limites de la normale
- 8 fois une stéatorrhée avec parfois des taux très élevés de 18 ou 20 grammes de graisses fécales par jour (obs. n° 1 et 15).

Un certain nombre de raisons peut être invoqué pour expliquer l'existence d'une proportion importante de résultats normaux :

- . existence de résultats limites (obs. n° 11)
- . dosage effectué avant d'avoir remis totalement l'enfant à un régime normal (obs. n° 13)
- . existence de formes frustes ou d'apparition récente (obs. n° 11 et 13) ou de formes aiguës avec peu de selles (obs. n° 12).

Quoiqu'il en soit, dans la maladie coeliaque le taux des graisses fécales est habituellement élevé mais il existe d'importantes variations

d'un jour à l'autre et d'une période à l'autre, même avec un régime identique. L'absorption intestinale des lipides peut s'aggraver ou au contraire s'améliorer voire devenir presque normale sans raison évidente. Pour de nombreux auteurs (ANDERSEN - CAMERON - HUBBLE) la présence d'une stéatorrhée est fréquente mais non constante au cours de la maladie coeliaque ; pour LAMY et Coll., le taux des lipides excrétés est toujours excessif mais les variations de l'absorption expliquent les résultats discordants parfois observés.

En définitive, si le dosage pondéral des graisses fécales est un examen précieux et relativement sensible, l'existence de résultats normaux n'élimine pas la maladie coeliaque. L'existence d'une stéatorrhée est un important critère diagnostique de la maladie mais son absence ne permet absolument pas d'exclure le diagnostic.

L'analyse de la composition en acides gras des graisses fécales au cours de la maladie coeliaque a été faite en détail par certains auteurs (WEBB et Coll. 1963) mais une telle analyse n'a aucun intérêt pratique. Cette composition en acides gras des fèces varie avec celle du régime et l'ingestion de graisses contenant des acides gras de saturation et de longueur de chaîne différentes peuvent conduire à une absorption différente. Les acides gras saturés à courte chaîne (C8 - C12) et les acides gras insaturés à longue chaîne (C18) sont mieux absorbés que les acides gras saturés à longue chaîne (JEFFRIES 1964).

Après mise au régime sans Gluten, la stéatorrhée quand elle existe va diminuer progressivement mais elle peut rester encore anormale pendant 1 mois environ, avant de revenir à des chiffres normaux. Ultérieurement, l'existence d'une stéatorrhée plus ou moins évidente pendant la période de

rémission clinique est souvent l'indice que le malade ne suit pas rigoureusement son régime (obs. n° 1). La stéatorrhée fait également souvent sa réapparition à des chiffres anormaux lors des rechutes, notamment à l'occasion de la réintroduction du Gluten dans l'alimentation.

4 - La méthode des Bilans

Elle consiste à mesurer la quantité de graisses ingérées par le sujet et la quantité de graisses excrétées dans les fèces et de calculer en pourcentage le coefficient d'absorption :

$$C. \text{ d'absorption } \% = \frac{\text{Graisses ingérées} - \text{graisses excrétées}}{\text{Graisses ingérées}} \times 100$$

C'est une méthode longue et difficile qui a l'inconvénient pratique de nécessiter, outre le recueil soigneux des selles, le calcul rigoureux des ingesta. Aussi n'est-elle réservée qu'à des services hautement spécialisés.

B - L'épreuve au lipiodol

1 - Principe

C'est une méthode simplifiée pour étudier l'absorption intestinale des graisses. Le but de ce test est de mesurer l'élimination de l'iode urinaire après ingestion de lipiodol.

Le lipiodol est une huile iodée riche en acides gras insaturés. L'iode est solidement attaché aux doubles liaisons non saturées des graisses et reste lié jusqu'après l'absorption.

Durant le transport et l'assimilation des graisses, l'iode se détache et est excrété dans l'urine. Le degré de recueil de l'iode dans l'urine

reflète le pourcentage d'absorption du lipiodol. Dans cette épreuve entrent en jeu de nombreux facteurs nécessaires à la digestion (sels biliaires - lipase pancréatique) et à l'absorption des graisses.

2 - Protocole de l'épreuve

L'enfant restera à son régime habituel les 2 jours qui précèdent et le jour même de l'examen. En particulier il est très important qu'il ait une alimentation normale dans les 12 heures qui suivent l'administration du lipiodol.

La quantité de lipiodol est adaptée à l'âge de l'enfant et à sa surface corporelle ; soit 1100 mg d'Iode pour 1,73 m² de surface corporelle soit :

à 6 mois = 220 mg d'Iode

à 1 an = 260 mg d'Iode

à 2 ans = 330 mg d'Iode

Le lipiodol est introduit directement dans la bouche de l'enfant et on fait prendre ensuite une boisson.

Les urines seront recueillies pendant les 24 heures qui suivent l'ingestion du lipiodol en 3 fractions : de 0 à 6 heures - 6 à 12 heures - 12 à 24 heures.

Le dosage se fait par comparaison de la coloration du chloroforme par l'iode urinaire à celle d'une gamme étalon. La comparaison de couleurs identiques permet une mesure approximative des concentrations par litre. On pourra ainsi calculer la quantité d'iode éliminé dans chaque échantillon, puis la quantité éliminée en 24 heures, enfin le pourcentage d'élimination. Une correspondance qualitative allant de 0 à +++ peut également être utilisée.

3 - Résultats

a) Chez l'enfant normal

En moyenne, le nourrisson jusqu'à 1 an élimine de 10 à 25 % de l'iode ingéré sous forme de lipiodol. L'enfant plus âgé en élimine entre 15 et 45 %. Mais il existe d'importantes variations d'un enfant à l'autre.

b) Dans la maladie coeliaque

Sur les 6 épreuves au lipiodol effectuées au cours de nos observations, 2 étaient normales et 4 étaient franchement perturbées avec une iodurie nulle dans 2 cas.

Ces résultats rejoignent ceux que d'autres auteurs ont constaté (COLIN et POLONOVSKI - HUNTER et Coll.). Au cours de la maladie coeliaque non traitée, l'épreuve est en effet sujette à d'importantes variations, donnant des résultats tantôt positifs tantôt négatifs. De même, bien qu'il y ait une étroite corrélation entre les résultats du test au lipiodol et l'excrétion journalière des graisses fécales, ce n'est pas absolu comme JONES et di SANT'AGNESE (1963) l'ont dit. Nos résultats en sont un exemple flagrant.

Le test au lipiodol est une épreuve qualitative, de réalisation facile, qu'on peut utiliser pour dépister la présence ou l'absence de stéatorrhée. Mais il n'a aucun intérêt pour déterminer les variations de l'excrétion anormale des graisses fécales. D'autre part, cette épreuve n'est pas spécifique de la maladie coeliaque car elle est anormale pour toutes les affections qui entraînent une diminution de l'absorption intestinale des graisses sans tenir compte de l'étiologie.

De toute façon on observe la normalisation rapide de l'épreuve, si

elle était perturbée, peu de temps après la suppression du Gluten.

C - Tests à la Trioléine et à l'acide Oléique marqués à l'I 131

Dans les malabsorptions de l'adulte ces tests ont connu au début une certaine vogue mais on a montré plus tard que, s'ils sont capables d'objectiver une importante stéatorrhée, ils donnent des réponses ambiguës avec les stéatorrhées modérées. Par ailleurs la distinction entre maldigestion pancréatique et malabsorption intestinale en utilisant les 2 substances n'est pas exempte d'erreurs. Toutes ces critiques et le peu d'intérêt pratique au cours de l'intolérance au Gluten ne semblent pas justifier l'utilisation d'un traceur isotopique chez l'enfant.

D - Absorption d'autres substances liposolubles

On a tenté de mesurer l'absorption des graisses par la numération des chylomicrons ou l'étude de la turbidité du sérum après repas d'épreuve.

De même les épreuves de surcharge en carotène ou en vitamine A suivent les taux sanguins de ces substances dans les heures qui suivent leur ingestion.

Malheureusement, il faut insister sur l'intérêt réduit de ces explorations en raison de leur manque de spécificité, leur infidélité et la nécessité de prélèvements sanguins répétés. Ils ne peuvent remplacer, loin s'en faut, le dosage pondéral des graisses fécales.

II. - ABSORPTION DES SUCRES

A - L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale

C'est la méthode la plus traditionnelle pour étudier l'absorption des sucres.

N°	Age	Hyperglycémie provoquée			Xylose		Graisses fécales			Lipio- dol	Activité trypsique	Test à la sueur	Copro- culture	Parasites des selles
		Delta	Caract	T	5 h	8 h	g/j	CA	Mac.					
1	7 ans	0,35	nl.	60'			18 g	70 %	+++	nl.	1/20è			0
2	9 m 1/2								+++		Nie	35 - 40 meq		
3	16 m 1/2						4,73 g		+++		1/50è	47	0	0
4	16 m	+0,02 +0,07	Plate Plate	30' 30'	0,55 % 2,73 %	2,09 % 8,35 %	11,4 g 3,36 g				1/200è	6 meq 3 meq	Coli. 125 B 15	0
5	21 m 1/2	+0,06	Plate	1 h			2,60 g		+++		1/10è	13		
6	26 m	-0,08	Plate		3,4 %	5 %	4,7 g		+++		1/1000è	17	0	
7	25 m	0,11	Plate	30'	16 %		6,63 g			15,8 % (24 h)				0
8	13 m	0,25 g	Basse	120'	8,5 %		1,55 g 3,15 g				1/10è	6	0	
9	20 m	0,57 g	nl.	60'	3,5 %		1,79 g			5,6 %		12		
10		0,10 0,12	Plate Plate	120' 60'	5 %		1,92 g					7		
11	5 m 1/2	0,25 g	Basse	60'	0,8 %	8 %	4 g		+++	0 %	1/300è	10	0	
12	1 an				2,7 %		2,41 g 0,77 g		++	0,65 %	1/100è	10,5	0	0
13	9 m						0,59 g		+		1/1000è	1,5	0	
14	6 m						1,76 g 6,50 g		+++		1/400è	11	Coli. 119 B 14	
15	22 m	0,10 g	Plate	30'	3,9 %	9,15 %	14,4 g 20 g				1/500è	11,7		0
16	2a 1/2 4a 9m	-0,54	Plate		3,3 %	10 %	0,42 g 5,50 g	99 %	+++ +++	0 %	1/10è 1/500è	42	0	0 Lamblia

TESTS D'ABSORPTION ET EXAMEN DES SELLES

1 - Technique de l'épreuve (LESTRADET)

- . Alimentation normale les jours précédant l'examen
- . Dernier repas la veille au soir vers 20 heures ou, chez le nourrisson, dernier biberon avant minuit.
- . Sujet au repos
- . Absorption buccale de 30 grammes de glucose par m² de surface corporelle, le glucose étant en solution dans l'eau à la concentration de 20 %
- . Prélèvement de sang capillaire aux temps 0 - 30 - 60 - 120 - 180
- . Dosage par la technique de NELSON - SOMOGYI. Résultats exprimés en mg/litre.

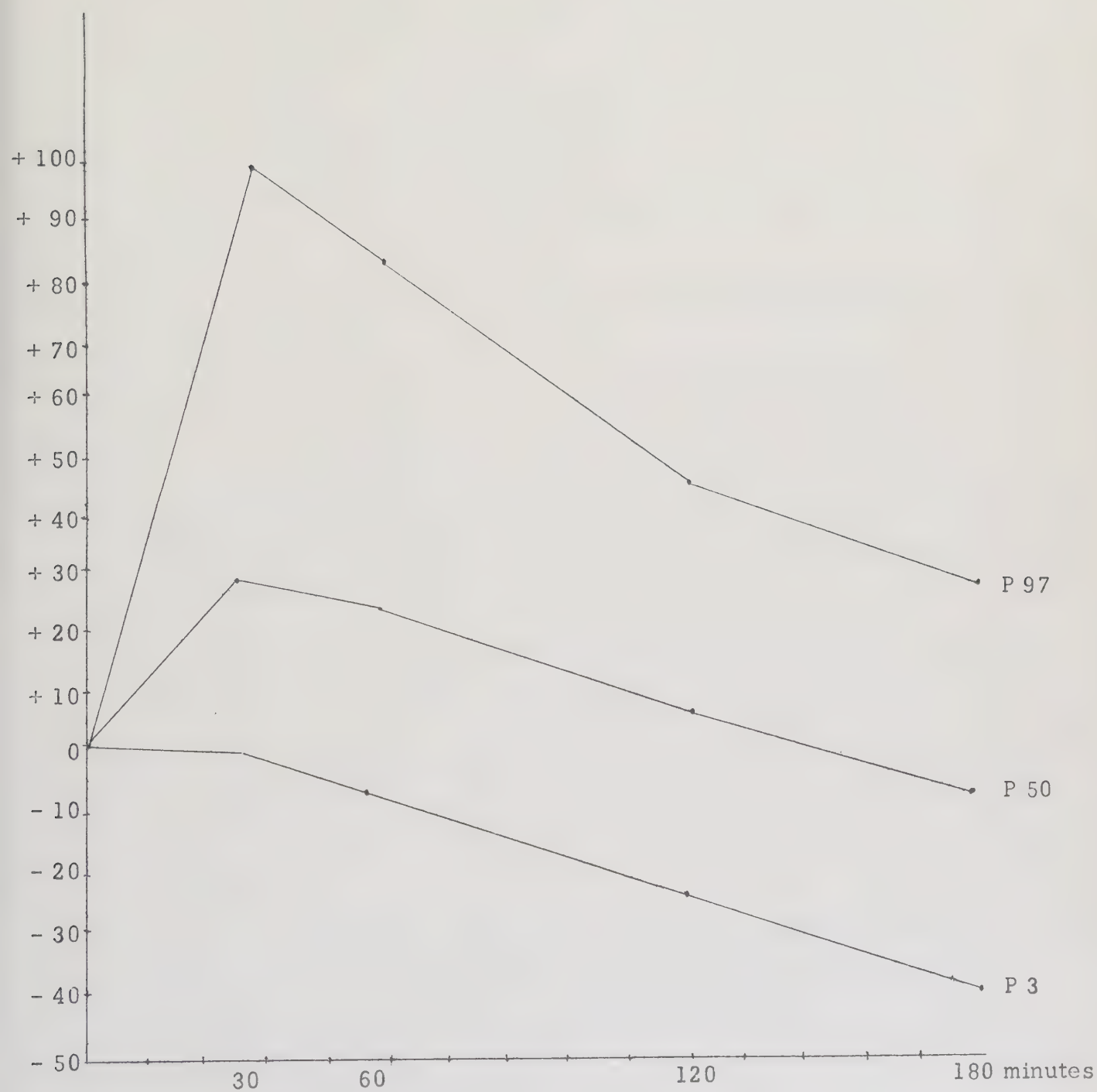
2 - Résultats normaux

Ils ont été rapportés dans une étude statistique effectuée par H. LESTRADET et Coll. (1967) chez 300 enfants normaux et les résultats obtenus ont été groupés en 2 catégories d'âge : de 3 mois à 3 ans et de 3 ans à 15 ans. L'étude des variations de la glycémie par rapport au chiffre de départ est la plus intéressante pour explorer l'absorption digestive. A la lecture des courbes obtenues, on peut en déduire que :

- la flèche glycémique s'effectue à la 30^è minute
- cette flèche est en moyenne de 0,30 à 0,40 g/l
- 20 % environ de sujets normaux ont une courbe plate.

3 - Résultats dans la maladie coeliaque

L'hyperglycémie provoquée par voie orale a été effectuée chez 11 de nos enfants présentant une intolérance au Gluten sur 16 cas ; 2 enfants ont subi 2 épreuves rapprochées avant tout régime. On peut dégager plusieurs éléments de cette étude :



Hyperglycémie provoquée - Enfants normaux de 3 mois à 3 ans -

Variations à partir de la glycémie de base (D'après LESTRADET et coll.)

On peut considérer que la courbe d'hyperglycémie est :

- . plate lorsque la flèche glycémique est inférieure à 0,10 g/l (soit environ 1 D.S.)
- . basse si cette flèche est comprise entre 0,10 g et 0,30 g/l
- . normale au dessus de 0,30 g/l

Sur les 13 épreuves d'hyperglycémie pratiquées chez nos malades on note :

9 courbes plates (7 courbes à 0,10 g/l ou au-dessous + 2 courbes à 0,11 et 0,12 g/l)

2 courbes basses

2 courbes normales

Sur les 4 courbes normales ou basses, on note que l'élévation maxima de la glycémie ne s'effectue pas comme chez les sujets normaux à la 30^è minute mais à la 60^è voire à la 120^è minute.

Au total l'épreuve d'hyperglycémie provoquée dans l'intolérance au Gluten s'accompagne d'une flèche glycémique aplatie ou retardée.

4 - Critique des résultats

Un certain nombre de commentaires s'imposent à propos de ces résultats.

a) L'existence d'une courbe d'hyperglycémie aplatie au cours d'un syndrome coeliaque permet d'éliminer pratiquement la muco-viscidose où la courbe est normale ou de type paradiabétique. Cependant on a pu décrire des courbes plates au cours de la mucoviscidose (C. et J. POLONOVSKI). Enfin un certain nombre de malabsorptions : abétalipoprotéïnémie congénitale - entéropathie exsudative - résection intestinale ont une courbe d'hyperglycémie normale.

b) On note qu'une épreuve sur 3 est normale ou subnormale. Nous rejoignons ainsi les conclusions de di SANT'AGNESE et ANDERSEN (1953) qui font état de 13 courbes normales sur 34 examens faits chez des enfants atteints de maladie coeliaque.

c) Les courbes plates ne sont pas l'apanage des maladies coeliaciques et peuvent se voir dans un certain nombre d'affections : myxoedème - insuffisance surrénale ou hypophysaire - dénutritions.

Dans l'intolérance aux sucres à transfert intestinal actif, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée est aplatie également, mais déclenche une poussée de diarrhée liquide avec selles à pH acide et riches en glucose.

d) Si l'on trace les diverses courbes dites "aplaties", on constate qu'elles se trouvent (sauf une) entre le 3^e et le 20^e percentile des résultats normaux, donc dans les limites définies de la normale. On peut donc dire avec LESTRADET :

"S'il est vrai que certaines entéropathies s'accompagnent d'un retard ou d'une difficulté du transfert du glucose à travers la muqueuse digestive, il apparaît qu'un nombre important de sujets parfaitement normaux ont des flèches très peu élevées et que dans ces conditions une courbe plate d'hyperglycémie provoquée ne peut pas être considérée comme un argument décisif en faveur d'un tel diagnostic".

e) Au total il faut se montrer extrêmement prudent dans l'interprétation de la courbe d'hyperglycémie provoquée et ne pas lui faire dire beaucoup plus qu'elle ne peut.

Elle met en effet, en jeu, non seulement les processus d'absorption digestive mais également de très nombreux facteurs : captation hépatique, formation de la néo-glycogénèse, reprise périphérique musculaire et graisseuse - contrôle endocrinien de la glyco-régulation.

Et après de nombreux auteurs, on peut conclure que l'épreuve d'hyperglycémie provoquée est un test infidèle chez l'enfant et d'interprétation difficile dans les syndrômes de malabsorption, une courbe plate n'ayant qu'une valeur diagnostique d'appoint.

B - Le test au D - Xylose

C'est actuellement la meilleure technique d'investigation de l'absorption des monosaccharides par l'intestin grêle.

1 - Principe de l'épreuve

Le Xylose est un pentose de poids moléculaire 150 qu'on trouve à l'état de traces dans certains fruits (cerises-prunes-pommes) et légumes.

Comme c'est un sucre simple, il n'a besoin d'aucun processus de digestion et les sécrétions biliaires, pancréatiques ou intestinales n'ont aucune action sur lui.

Son absorption se fait essentiellement au niveau du duodénum et du jéjunum proximal.

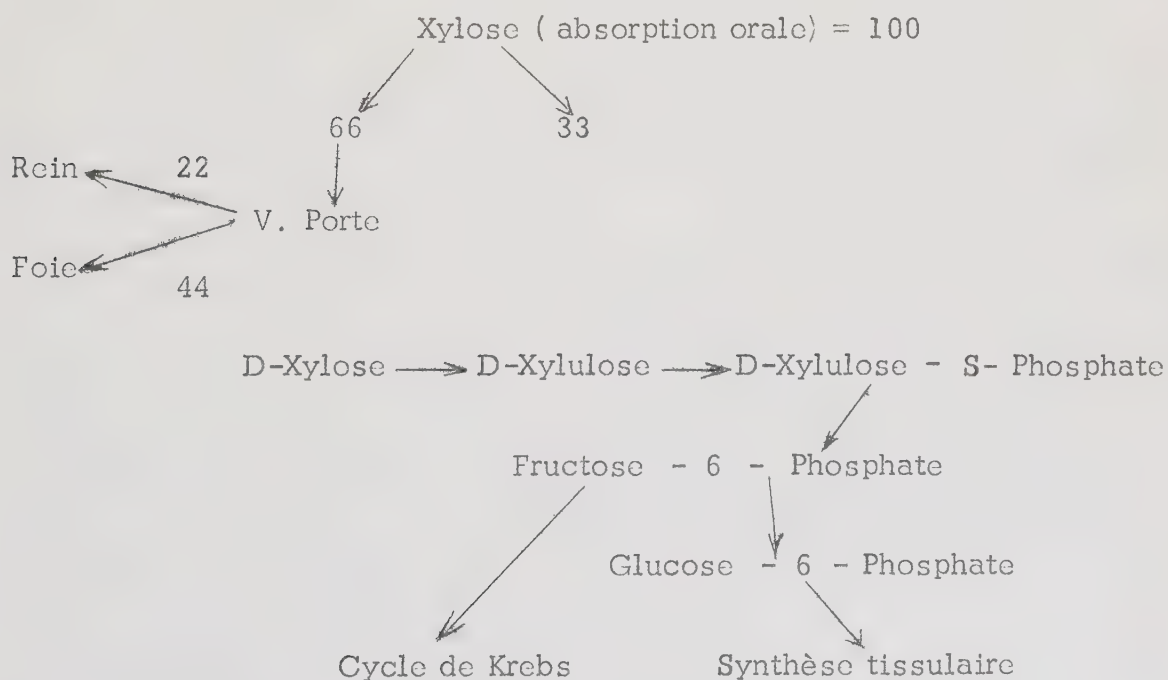
L'absorption intestinale du D-Xylose est nettement plus grande que celle de son isomère, le L-Xylose. L'absorption du Xylose est lente et nécessite un pH proche de la neutralité et la présence de phosphore inorganique mais c'est un phénomène purement passif, étroitement lié à l'absorption de l'eau et ne se faisant pas contre un gradient de concentration.

Chez le sujet normal, un tiers du Xylose ingéré n'est pas absorbé. Une partie de ce Xylose non absorbé est soit métabolisé par la flore intestinale, soit utilisé lors du transport à travers la barrière digestive.

Les 2/3 de la dose ingérée sont absorbés par la muqueuse intestinale. 40 % de la quantité absorbée (soit 26 % de la dose ingérée) sont éliminés dans les urines. La réabsorption tubulaire est très faible. 60 % du Xylose absorbé (soit 40 % de la dose totale ingérée) est métabolisé. Une partie se distribue dans le secteur extra-cellulaire de l'organisme, une autre faible partie est utilisée par le foie et les tissus.

Le Xylose, après la traversée de la muqueuse intestinale, gagne la veine porte puis le foie avant d'atteindre le flux sanguin systémique. Après une dose de charge orale, la Xylosémie atteint son taux maxima entre 1 à 2 heures. La plus grande partie du Xylose ingéré est excrétée dans les 5 premières heures.

Métabolisme du Xylose



2 - Technique de l'épreuve

Il est bien entendu important de ne pas effectuer le test au Xylose chez des enfants dont les fonctions rénales ou hépatiques sont perturbées.

a) Protocole

Pour tous nos tests, nous avons utilisé la méthode de Cl. POLONOVSKI et Ph. GOMBAULT.

- Enfant à jeûn depuis la veille au soir ou tout au moins dans les 8 heures précédant l'épreuve.

- Préparer une dose de D-Xylose pur à raison de 14,5 g/m² de surface corporelle chez l'enfant de plus de 18 mois, à raison de 7,25 g/m² de surface chez le nourrisson de moins de 18 mois. Donner la solution de Xylose dans une quantité d'eau de 100 à 200 ml, en moyenne 20 ml par gramme.

- Pendant toute l'épreuve, l'enfant est au repos soit au lit soit sur une chaise. Il est à jeûn pendant les 5 premières heures mais peut manger normalement après.

- Il peut boire de l'eau et la quantité d'eau bue après le début de l'épreuve n'a aucune influence sur l'excrétion urinaire du Xylose. Il est d'ailleurs très important d'obtenir un débit urinaire suffisant car les résultats dont le débit urinaire est faible (inférieur à 0,5 ml/minute) sont erronés (COTTE). Cet auteur donne à boire 10 ml/Kg de poids 1 heure puis 2 heures après l'ingestion de Xylose.

- Il faut recueillir les urines émises durant les 5 premières heures qui suivent la prise du Xylose (1er échantillon) puis durant les 4 heures suivantes (2è échantillon). Le recueil d'urines doit être complet et ne pas être contaminé par les selles. Les urines recueillies seront mises à la gla-

cière ; elles peuvent se conserver plusieurs mois si elles sont congelées ou refroidies à une température de $+ 4^{\circ} \text{C}$.

- Les résultats seront exprimés en pourcentage de la dose ingérée.

- Autre méthode : elle consiste à faire des prélèvements capillaires et à mesurer par microdosage la Xylosémie avant l'ingestion du Xylose puis une 1/2 heure - 1 heure - 1 heure 30 - 2 heures - 3 heures - 4 heures - 5 et 7 heures après. On a pu se limiter même à doser la Xylosémie avant et 60 et 90 minutes après l'ingestion du Xylose (LANZKOWSKY).

b) Technique de dosage

La quantité de Xylose dans les urines (ou le sang) est mesurée par la méthode de ROE et RICE. Le Xylose, quand il est chauffé en milieu acide, forme du furfural et le furfural ainsi formé réagit avec l'acétate de parabromoaniline et donne une coloration rouge pourpre que l'on peut mesurer par photométrie. L'adjonction de Thiourée évite l'interférence de produits d'oxydation de l'aniline.

3 - Résultats normaux

Le tableau ci-dessous donne les doses et les résultats obtenus par différents auteurs. Un certain nombre de conclusions peuvent en être tirées.

a) Un test au Xylose dont le pourcentage d'élimination urinaire du Xylose en 5 heures est égal ou supérieur à 15 % peut être considéré comme normal. Quand ce pourcentage est inférieur à 10 %, il est sûrement pathologique.

b) De tels résultats ont toute leur valeur chez l'enfant de plus de 6 mois. Au dessous de six mois, un certain nombre de restrictions doivent être apportées au test au D-Xylose. A cet âge il déclenche volontiers une

débacle diarrhéique et surtout la Xylosurie est souvent faible. Ainsi POLONOVSKI et GOMBAULT trouvent 9 tests sur 16 inférieurs à 10 % chez les nourrissons de moins de 3 mois et 4 sur 13 chez les nourrissons entre 3 et 6 mois. LAMY et Coll. notent de même une dispersion des mesures plus grandes au dessous de 6 mois. L'épreuve de Xylosurie provoquée est donc d'interprétation difficile avant 6 mois ou en tout cas doit l'être avec beaucoup de prudence.

c) L'intervalle compris entre 10 et 15 % doit être considéré comme une zone de transition où l'absorption digestive peut être normale ou anormale. Il est important dans ces cas d'intégrer l'épreuve au Xylose dans un ensemble de tests qui permettent de juger plus complètement la capacité de l'absorption intestinale.

d) Le second recueil d'urines (de la 5^è à la 9^è heure) n'est pas inutile, bien que la plus grande partie du Xylose soit éliminé pendant les 5 premières heures. Il permet dans une certaine mesure d'écarter les causes d'erreur occasionnées par un retard d'excrétion ou une évacuation vésicale incomplète.

Auteurs	Age	Doses	Moyenne % de Xylose éliminé en 5 heures	Limite inférieure des taux normaux
POLONOVSKI GOMBAULT	6-18m 18m 1-3 m	7,25g/m ² 14,5 g/m ²	19,6 % 25 % 10,7 - 13,7	10 % 17 % 4,1 %
POLONOVSKI GOMBAULT	3-6 m 6-12m 12-18m 18m	12,5g/1,73m ² 12,5g/1,73m ² 12,5g/1,73m ² 25,0g/1,73m ²	15,8 - 20,9 19,6 - 23,4 19,6 - 23,4 25 - 28,7	7 % 10 % 17 %
LAMY-FREZAL et REY	0-6 m 6-12m 1-5 ans	5g/1,73m ² 25g/1,73m ² 5g/1,73m ² 25g/1,73m ² 5g/1,73m ² 25g/1,73m ²	28,9 ± 3,5 23,7 ± 3,6 28,4 ± 1,6 22,5 ± 2,5 39,4 ± 2,1 25,3 ± 0,9	10 % 10 % 22 % 13 % 17 % 16 %
JONES - di SANT'AGNESE		0,5g/kg	24 - 36	24 %
HUBBLE		5g,	25 %	15 %
OESTREICHER	5m-13ans	15g/m ²	22 %	15 %
HADORN	6m-17ans	5g/m ²	29,7	15 %
FERRIER et Coll.	2-6 m 6-18m 18m-15a.	7,25g/m ² 14,5g/m ²	22,8 ± 14,2 25,6 ± 8,2 24,2 - 33,8	4,95 % 12,9 % 2,96 %
INGOMAR CLARK		15g/m ² 15g/m ²	30,9 %	16 % 15 %

4 - Résultats dans la maladie coeliaque

a) Dans la maladie coeliaque non traitée

Dans l'intolérance au Gluten, le test au Xylose donne des taux d'élimination urinaire constamment bas, inférieurs à 10 %. Ainsi sur les 11 tests au Xylose pratiqués dans notre série, 10 étaient franchement anormaux, la Xylosurie restant nettement au-dessous de 10 %. Un seul pouvait être considéré comme normal à 16 % (obs. n° 7).

Ces résultats sont tout à fait en accord avec ceux qui ont été relevés par de nombreux auteurs (POLONOWSKI et GOMBAULT - JONES et di SANT' AGNESE - HUBBLE - OESTREICHER - COTTE).

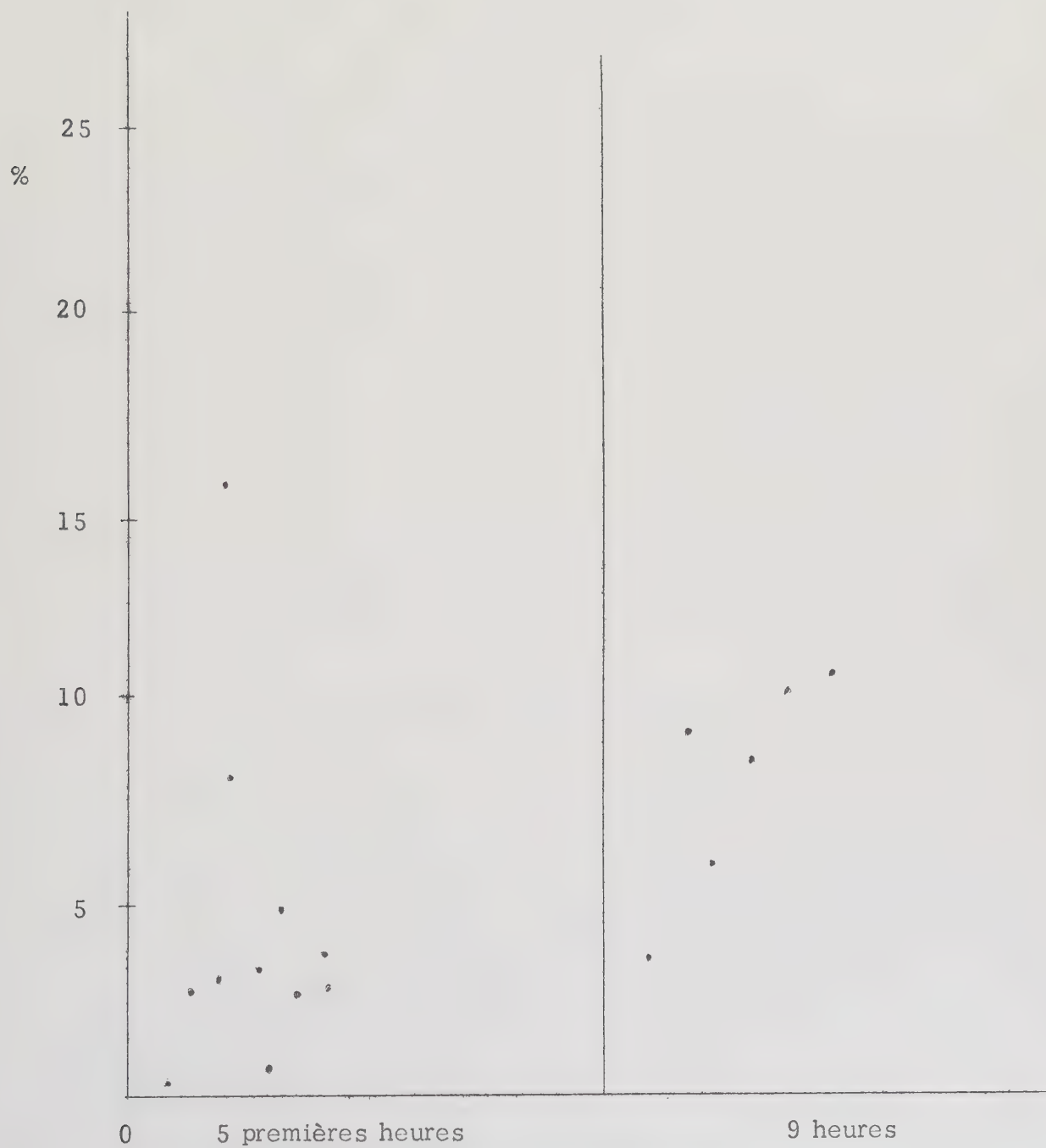
Le test au Xylose constitue une excellente méthode d'étude au cours des malabsorptions intestinales. Elle permet ainsi devant un syndrome coeliaque d'éliminer un certain nombre d'affections où la Xylosurie est strictement normale, en particulier fibrose kystique du pancréas - colite ulcéreuse - entéropathie exsudative et résection iléo-colique.

Mais il faut comprendre que le test au Xylose n'est pas spécifique ; en effet l'intolérance au Gluten n'est pas la seule malabsorption intestinale de l'enfant et le test peut être perturbé dans d'autres diarrhées chroniques telle l'intolérance aux protéines du lait, voire même au cours de certaines hypotrophies sans intolérance au Gluten.

C'est un test simple et extrêmement pratique, utilisable chez des malades ambulatoires et facilement réalisé en milieu hospitalier avec un minimum d'équipement de laboratoire.

C'est dans l'ensemble une méthode fidèle et sensible lors du diagnostic d'une malabsorption intestinale chez l'enfant. On peut facilement la repro-

duire, permettant ainsi de suivre la réponse de la maladie coeliaque au régime sans Gluten.



b) Dans la maladie coeliaque traitée

Après mise au régime sans Gluten, le test au Xylose revient à des valeurs normales en un temps plus ou moins long. Ainsi dans l'obs. n° 15, après 2 mois de régime sans Gluten, la Xylosurie passe de 9,15 % à 30 %.

JONES et di SANT'AGNESE obtiennent ainsi chez des enfants traités en parfait état clinique des valeurs de 21 à 23 % lorsque le régime est correctement suivi et des valeurs légèrement plus basses de 17 - 18 % lorsque le régime contient un peu de Gluten. POLONOVSKI et GOMBAULT, chez trois enfants mis au régime sans Gluten depuis longtemps, notent que le test au Xylose est une fois normal et 2 fois dans la zone équivoque.

Malgré tout, l'absorption du Xylose, si le régime est bien suivi (et l'on n'est pas toujours certain qu'il le soit) va se faire progressivement de façon satisfaisante, parfois malgré la persistance d'anomalies radiologiques et histologiques. Cette dissociation entre des tests d'absorption normaux et une muqueuse intestinale encore endommagée est fréquente et reste un problème encore mal élucidé.

c) Lors de la réintroduction du Gluten

Lorsque l'enfant est remis à un régime alimentaire normal, le test au Xylose a été considéré comme un témoin fidèle et sensible de la tolérance intestinale au Gluten (JONES et di SANT'AGNESE). Si le Gluten est mal supporté, la Xylosurie passe alors de chiffres normaux à des valeurs franchement pathologiques. POLONOVSKI, par contre, après réintroduction du Gluten pendant 3 semaines chez 2 malades, trouve un résultat pathologique et un résultat normal.

Pour notre part, dans l'observation n° 5, la Xylosurie était dosée à 14,5 % avec un régime sans Gluten ; 10 jours après réintroduction d'une

alimentation normale contenant du Gluten, la Xylosurie était à 40 %, alors qu'on notait rapidement la réapparition de signes cliniques coeliaques et d'une stéatorrhée.

Au vu de ces données, il semble tout à fait illusoire de vouloir faire du test au Xylose seul un critère certain de guérison, justifiant le retour à un régime normal ou au contraire à un régime sans Gluten.

C - Le test au 3-Méthylglucose

Le 3-Méthylglucose est un hexose absorbé activement par l'intestin comme le glucose mais, à la différence de ce dernier, il n'est pas métabolisé par l'organisme. Nous n'en avons aucune expérience et peu de publications ont paru sur ce sujet chez l'enfant.

III. - ABSORPTION DE L'ACIDE FOLIQUE

L'absorption de l'acide folique qui se fait dans le grêle proximal a également été étudiée. L'épreuve d'hyperfolicémie provoquée a ainsi été effectuée avant et après saturation préalable par l'acide folique (POLONOVSKI et NAVARRO). Dans la maladie coeliaque, l'épreuve sans surcharge préalable où interfèrent malabsorption et carence en acide folique, donne une courbe habituellement aplatie. Après saturation préalable, l'épreuve qui n'étudie alors que l'absorption intestinale est beaucoup moins sensible.

Les résultats de l'épreuve n'ont de valeur que s'ils sont très perturbés et seulement après 4 mois ; dans l'ensemble ils sont superposables à ceux du test au Xylose. Cependant cet examen, fort intéressant certes, n'est pas encore entré dans la pratique courante.

EXAMEN RADIOLOGIQUE DE L'INTESTIN

Le transit baryté de l'intestin grêle représente l'un des procédés de routine les plus couramment utilisés au cours de l'investigation de la maladie coeliaque. Cet examen est un appoint important pour le diagnostic ; cependant les anomalies radiologiques du grêle, si elles sont constantes, ne sont pas spécifiques de l'intolérance au Gluten car elles peuvent se voir au cours de n'importe quelle malabsorption. En outre, le transit du grêle rend les plus grands services dans la surveillance de la maladie, la régression des signes radiologiques étant un excellent critère de guérison. Enfin sa facilité d'exécution permet notamment de l'effectuer chez des malades suivis de façon ambulatoire en consultation externe.

I. - LA TECHNIQUE DE L'EXAMEN

Elle doit être extrêmement minutieuse.

A - Des radiographies d'abdomen sans préparation, de face debout et couché, vont permettre d'étudier la répartition des gaz intestinaux, le calibre des anses grêles et du colon, la présence éventuelle de niveaux liquides ou d'une stase stercorale.

B - Le transit baryté du grêle

Il représente le temps important de l'examen. Il doit toujours être

conduit dans les mêmes conditions afin d'obtenir des renseignements valables d'un sujet à l'autre ou chez un même sujet au cours d'examens successifs.

- L'enfant doit être à jeûn depuis la veille au soir, ou tout au moins 8 heures avant l'examen.

- On utilise une préparation commercialisée stable de sulfate de baryum pur, crémeux et peu floculable.

- La quantité de bouillie barytée ingérée doit être modérée, en moyenne 2 à 3 cuillerées à café avant 1 an et 4 à 6 cuillerées à café après 1 an, ou pour être plus précis :

20 gr. à 1 an

40 gr. à 5 ans

60 gr. à 12 ans (FORTIER - BEAULIEU)

- L'enfant est installé confortablement en décubitus latéral droit afin d'obtenir une évacuation gastrique complète.

- On prendra des clichés de face en décubitus dorsal toutes les 15 minutes pendant la première heure, puis toutes les 30 minutes les 3 heures suivantes, enfin toutes les heures au-delà jusqu'à évacuation du grêle. Il est important de visualiser le grêle sur toute sa longueur.

- Les anses iléales peuvent être "noyées" par le produit baryté ou se superposer ; il faut alors les dégager en mettant le malade en procubitus et en utilisant une compression douce par un ballon large.

- Lors de l'apparition d'une image pathologique faisant suspecter une lésion organique, il importe de bien localiser l'anse malade en scopie télévisée, de prendre éventuellement des clichés sous compression, au besoin de filmer la zone anormale. Le radio-cinéma du grêle, en effet, n'a

d'intérêt que si l'on désire une exploration localisée de la motilité, en particulier lors de l'apparition d'une invagination transitoire.

C - Le lavement baryté

Il peut lui aussi être fort utile :

- pour éliminer un mégacolon
- et pour rechercher une anomalie de rotation ou de fixation du cadre colique.

II. - LE GRELE NORMAL DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT

Un certain nombre d'éléments doivent être appréciés séparément au cours de l'analyse de la séquence des clichés.

A - Le diamètre intestinal

Il est facile de mesurer le calibre intérieur d'une anse au repos. L'agrandissement est minime (5 - 10 % pour une distance foyer - film de 1 mètre). On le mesure sur plusieurs anses et l'on fait la moyenne des chiffres obtenus.

Ce calibre est à peu près identique sur toute la longueur de l'intestin. Avant 2 ans il se chiffre entre 10 et 15 mm (13 mm en moyenne). Mc. CRAE prend comme repère de comparaison la 3^e vertèbre lombaire et considère comme normal un calibre intestinal inférieur à 65 % de la largeur de la 3^e lombaire.

B - Le plissement pariétal

On apprécie le relief muqueux sur le jéjunum où les valvules conni-

ventes (plis de KERKRING) sont nombreuses et déjà visibles chez le nourrisson normal de quelques semaines contrairement aux notions classiques. Cependant les plis ne deviennent très nettement et constamment appréciables qu'à partir de l'âge de 5 mois.

Il faut étudier la hauteur des plis, leur nombre et surtout leur épaisseur à la base, qui doit rester inférieure à un espace entre 2 plis.

C - La durée du transit baryté

Calculée du duodénum au coecum, cette durée du transit dépend des conditions d'examen. Habituellement le coecum est atteint entre 2 et 4 heures (3 heures en moyenne), cependant de nombreux auteurs considèrent qu'une durée de 6 heures est encore normale.

D - La continuité de la colonne barytée

C'est un facteur plus contingent, en particulier chez le nourrisson où la fragmentation du transit est fréquente.

E - Enfin, habituellement, il n'y a pas de troubles de la sécrétion intestinale. La dilution jéjunale n'est, en effet, pas appréciable chez l'enfant normal.

III. - SIGNES RADIOLOGIQUES DE LA MALADIE COELIAQUE

L'ensemble des principales anomalies radiologiques rencontrées au cours de la maladie coeliaque réalise l'aspect du "grêle fonctionnel". A des degrés plus ou moins accentués, sur 15 examens pratiqués au cours de nos observations, nous avons retrouvé 14 fois une telle symptomatologie.

A - Les principales anomalies rencontrées sont :

1 - La dilatation de l'intestin grêle

Elle intéresse duodénum, jéjunum et iléon, mais elle est habituellement plus marquée au niveau des anses jéjunales. Elle peut être modérée entre 15 et 20 mm ou plus importante parfois. Mc. CRAE trouve un calibre intestinal toujours supérieur à 65 % de la largeur de la 3^e vertèbre lombaire. C'est en effet l'un des signes les plus constamment retrouvés.

2 - L'hypertrophie des plis

Elle est très fréquente et intéresse la hauteur mais surtout l'épaisseur des plis. Les chambres d'absorption jéjunales sont grossières, mal injectées. Au maximum, les plis se touchent avec disparition de l'épaisseur des intervalles entre eux.

3 - La durée du transit baryté

Elle est classiquement allongée dans la maladie coeliaque (entre 4 et 8 heures). Cependant cette lenteur du transit n'a été franchement retrouvée que dans une observation (obs. n° 3) et encore existait-il dans ce cas un obstacle mécanique à l'avacuation du bol baryté. Toutes les autres fois, on peut considérer que la vitesse du cheminement intestinal est dans les limites de la normale (2 à 5 heures).

4 - Les troubles de la motilité et du tonus intestinaux

Ils sont très importants.

a) Il existe très souvent une hyperkinésie du grêle qui entraîne une segmentation et une fragmentation de l'index baryté. On voit fréquemment des anses hypertoniques, spasmées, d'aspect filiforme alterner avec des anses hypotoniques et dilatées et des anses normotoniques.

b) Le péristaltisme peut être extrêmement important, pouvant donner des images d'invaginations jéjunales étendues sur plusieurs centimètres, habituellement transitoires mais pouvant persister 1 heure. Ces aspects d'invagination fonctionnelle sont particulièrement trompeurs et peuvent faire soulever l'hypothèse d'un obstacle mécanique. Ainsi dans l'observation n° 5, de tels aspects ont pu conduire à une intervention chirurgicale ; voici d'ailleurs la séquence des différents examens radiologiques :

- Le 30 - 3 - 1965, transit baryté du grêle

"Ce qui domine ici c'est essentiellement un trouble de la motricité du grêle ; ce grêle paraît en effet hyperkinétique si l'on en juge par la fréquence avec laquelle on trouve au niveau du jéjunum des images d'invagination fonctionnelle (cliché à 1 h 45 par exemple). On constate en outre sur plusieurs clichés de la série des anses intestinales en contraction véritablement spasmées, hypertoniques, alternant avec des zones normotoniques ou d'autres zones hypotoniques et dilatées..."

"La transition entre le jéjunum et l'iléon se fait au devant du rachis dans la région mésocoeliale ; on devine plusieurs anses repliées sur elles-mêmes ; c'est en amont de cette région que l'hypermotricité, les modifications du relief muqueux et les phénomènes de dilution sont à leur maximum ; en aval de cette région, par contre, l'iléon retrouve un aspect tout à fait normal.

"Une lère impression se dégage toutefois de cet examen : les troubles de la motricité et les discrètes anomalies morphologiques mentionnées ci-dessus semblent intéresser le jéjunum terminal ; de tels aspects certes peuvent s'observer au cours d'une insuffisance fonctionnelle du grêle mais on comprend mal pourquoi le jéjunum terminal est surtout intéressé alors que le jéjunum initial est indemne..."

"Ne pourrait-il pas s'agir plutôt de troubles fonctionnels en amont d'un obstacle : bride ou anomalie de rotation ?" (Dr FAURE).

- Le 25 - 5 - 1965 : Radiocinéma du grêle

"L'analyse du film confirme les données du cliché standard. Elle montre en outre que l'hypermotricité du jéjunum initial est très importante. On voit en particulier sur la partie moyenne du jéjunum des signes de lutte avec dilatation d'une anse jéjunale en amont d'un obstacle ; c'est à ces niveaux qu'apparaissent par la suite des images d'invagination. On saisit sur l'une des séquences le départ d'une invagination et on a bien l'impression qu'il existe une formation tumorale pariétale qui sert de cause à cette invagination.

De plus en plus se dégage l'impression d'un obstacle organique à la partie moyenne ou terminale du jéjunum". (Dr. FAURE)

- Le 17 - 6 - 1965 : Intervention chirurgicale

Compte rendu opératoire (Pr. Agr. PELLERIN)

"Dès l'ouverture du péritoine apparaît sur l'anse grêle la première visible, une longue invagination de 6 à 8 cm de long, qui se réduit immédiatement... L'aspect du jéjunum est très singulier : il est entièrement cloqué, gaufré avec une paroi extrêmement épaisse comme je n'en ai jamais observé. Le temps de prendre l'appareil photographique pour fixer cette image, spontanément et sous nos yeux, tout a complètement disparu. L'aspect est redevenu strictement normal. Au cours de l'exploration, à un autre moment apparaissent des striations transversales comme des contractions musculaires violentes qui expliquent bien certaines images reconnues sur les différents examens radiographiques pré-opératoires. Ces aspects se retrouvent à des degrés moindres sur la totalité de l'intestin et de la région terminale de l'iléon

qui n'échappe pas à cet aspect de variation morphologique, bien que manifestement, à ce niveau, l'aspect soit plus proche de la normale... L'exploration complète de tout le tube digestif abdominal n'y révèle aucune anomalie de disposition ni aucune lésion organique. Finalement on va se résoudre à une biopsie intestinale".

- Le 28 - 6 - 1966 = Transit baryté du grêle

"La morphologie des anses grêles est tout à fait normale.

Il n'a pas été noté d'hyperkinésie importante, du moins pas aussi intense que lors du précédent examen. On a observé une image d'invagination au devant du rachis 2 heures environ après l'ingestion opaque".

"Un radio-cinéma effectué à cette occasion montre qu'il existe toujours au niveau du jéjunum une motricité un peu accrue mais moins importante qu'auparavant. On ne voit plus les images d'invagination qui avaient été constatées avec une fréquence considérable lors des examens précédents..."
(Dr FAURE)

5 - Les troubles de la Sécrétion

Ils sont extrêmement fréquents, retrouvés 14 fois sur 15 examens anormaux. Il s'agit le plus souvent d'une dilution de la baryte dans du liquide intestinal plus ou moins abondant, voire même, mais c'est plus rare avec les préparations barytées actuelles, une véritable floculation. On observe ainsi un aspect trouble, floconneux et irrégulier du contraste baryté, et des résidus grossiers persistant en fin de transit totalement différents du fin résidu normal dans les chambres d'absorptions jéjunales.

B - Le transit baryté permet de découvrir parfois une anomalie organique de l'intestin grêle qui peut être à l'origine d'une malabsorption :

- sténose duodénale (obs. n° 2)

- obstruction incomplète due à une malrotation
- duplication intestinale

C - Au cours de l'évolution, le transit baryté du grêle va servir de test à l'action thérapeutique. C'est un des meilleurs moyens de contrôler la guérison. Lors de la répétition de l'examen radiologique, on prendra un nombre plus restreint de clichés.

On observe après plusieurs mois de régime sans Gluten un retour à la normale du calibre intestinal et du plissement jéjunale, une ~~dis~~parition de la dyskinésie intestinale et des phénomènes de dilution. Cependant un certain nombre d'examens restent encore perturbés, environ 10 % (FORTIER - BEAULIEU et Coll.)

D - En cas de rechute, lorsque le malade a été remis à un régime normal, on observe la réapparition de certaines anomalies :

- dilatation jéjunale
- hypertrophie des plis accentuée ou très accentuée
- fragmentation de la baryte
- existence fréquente d'invaginations fonctionnelles

E - Techniques spéciales

Il faut signaler deux techniques de transit du grêle qui associent à la baryte un agent agressif pour la muqueuse intestinale : gliadine ou disaccharide.

1 - Le transit baryté du grêle avec administration simultanée de baryte et de gliadine n'a pas tenu les promesses qu'on en espérait ; le déclenchement des manifestations radiologiques est en effet retardé de plusieurs jours sur

l'administration du produit nocif. Il ne présente guère d'intérêt.

2. - Le transit du grêle avec administration simultanée de baryte et de lactose a été étudiée par Mc. NEISH et SWEET pour rechercher une intolérance secondaire en disaccharides au cours de la maladie coeliaque. Pour ces auteurs cet examen a beaucoup de valeur. Ils procèdent en 2 temps : d'abord un transit baryté conventionnel puis quelques jours après un nouveau transit baryté avec 1 gr. de lactose en poudre par Kg de poids. La mise en évidence, après repas baryté avec lactose, de la triade : floculation - passage rapide du mélange baryte + lactose et dilatation du grêle est caractéristique d'une intolérance secondaire en lactose.

IV - COMMENTAIRES

Les anomalies radiologiques de l'intestin grêle sont constamment présentes dans la maladie coeliaque en pleine évolution. La dilatation jéjunale est le signe le plus important (CAMERON et Coll. 1960 - Mc CRAE 1962 - FORTIER - BEAULIEU). Il existe une corrélation approximative entre la sévérité de l'état clinique et de la stéatorrhée et le degré de la dilatation intestinale.

Les modifications radiologiques ne correspondent pas habituellement à une altération macroscopique de la paroi intestinale et sont sans relation directe avec les altérations de la muqueuse intestinale étudiée par biopsie.

La présence d'anomalies radiologiques n'affirme pas à coup sûr le diagnostic de maladie coeliaque car elles ne sont pas spécifiques. De semblables aspects sont rencontrés dans différents syndromes de malabsorption. Cependant la découverte de telles images doit conduire à une investigation

plus poussée. Quand aucune anomalie n'est observée, la maladie coeliaque peut pratiquement être exclue.

Comme test de dépistage, le transit baryté du grêle présente de nombreux avantages. Il ne nécessite aucun recueil ; il demande peu de temps, n'est pas dangereux ou techniquement difficile. Surtout chez le jeune enfant le principal avantage est que le malade n'a pas besoin d'être admis à l'hôpital. Il constitue une méthode d'investigation préliminaire fort utile avant d'entreprendre des tests plus compliqués. Enfin il constitue un moyen objectif de suivre l'évolution sous régime sans Gluten.

BIOPSIE INTESTINALE PAR VOIE ORALE

Alors que les critères biochimiques indirects apportent au clinicien des renseignements plus ou moins précis, la biopsie intestinale va lui fournir une donnée histo-pathologique solide et constante : l'atrophie plus ou moins prononcée des villosités intestinales. Cette technique, d'abord réservée à des services très spécialisés, a vu son utilisation en clinique, prudente au début, s'étendre de jour en jour en une dizaine d'années. La biopsie intestinale par voie orale a pris actuellement une place importante, presque indispensable, dans l'investigation des malabsorptions de l'enfant.

En 1954, PAULLEY avait décrit des lésions muqueuses sur un fragment biopsique prélevé au cours d'une laparotomie chez un sujet atteint de sprue idiopathique. La biopsie de la muqueuse intestinale par sonde a fait son apparition avec les travaux de Maurice ROYER et Coll. en 1955, de Margot SHINER en 1956 et CROSBY et KUGLER en 1957. SAKULA et SHINER en 1957 furent les premiers à faire une biopsie intestinale par voie orale chez un enfant atteint de maladie coeliaque et à démontrer l'existence d'anomalies histologiques de la muqueuse intestinale.

Depuis de très nombreux travaux ont été consacrés à ce sujet (SHINER - CROSBY - RUBIN et Coll. - C.M. ANDERSON - CAMERON et Coll. - LAMY et Coll.)

I. - TECHNIQUE

Le but est d'obtenir un fragment de muqueuse intestinale qu'on pourra analyser histologiquement.

A - Types de sondes à biopsie intestinale

Pour les biopsies de routine, 2 types de capsules sont actuellement utilisées chez l'enfant :

1 - La sonde de Quinton

Après aspiration du fragment de muqueuse à prélever par l'intermédiaire d'une dépression aérique, la section est réalisée par un couteau cylindrique actionné manuellement ; la traction sur un câble fait passer le couteau devant l'ouverture de la capsule.

Cette sonde permet d'obtenir plusieurs fragments et a un fonctionnement très sûr. Elle est moins flexible que le procédé suivant et traverse plus difficilement estomac et duodénum. Son usage est habituellement réservé au grand enfant.

2 - La capsule de Crosby

C'est le modèle le plus largement utilisé chez l'enfant. Ici le couteau qui réalise la section est actionné mécaniquement avec transmission aérique. La pression négative, après avoir aspiré la muqueuse intestinale, agit sur un diaphragme en latex et déclenche ainsi le couteau préalablement armé par un ressort.

Elle est plus flexible, expliquant qu'elle puisse se replier dans l'estomac mais aussi qu'elle progresse plus facilement dans l'intestin. Même dans sa version pédiatrique, elle est assez volumineuse (8 mm de diamètre)

avec un orifice de 3 mm. Il existe une version avec un orifice de 2 mm, à conseiller chez le nourrisson afin de raréfier les complications. La capsule de Crosby est d'un maniement plus facile et on doit lui donner la préférence chez le jeune enfant.

B - Technique de la biopsie

- . Le sujet est à jeûn depuis 8 à 12 heures
- . Prémédication chez l'enfant de moins de 6 ans 2 heures avant la biopsie.
 - Méprobamate 20 mg/kg
 - Nembutal 8 mg/kg
 - Phénothiazine 2 mg/kg (JOS)

Chez l'enfant plus âgé, il suffit d'obtenir sa coopération en lui expliquant les manoeuvres à réaliser.

. Installation de l'enfant confortablement couché sur le dos ; le jeune enfant sera immobilisé.

. Anesthésie pharyngée à la Xylocaïne

. Introduction de la sonde dans la pharynx puis progression dans l'oesophage à l'occasion de mouvements de déglutition.

. Cheminement de la sonde dans l'estomac, le pylore puis le cadre duodénal. La position de la capsule est alors contrôlée par radioscopie. Chez le jeune enfant, on ne peut habituellement passer l'angle de Treitz, de sorte que le plus souvent le prélèvement est réalisé à la jonction duodéno-jéjunale.

. L'aspiration puis la section d'un fragment de muqueuse intestinale sont alors réalisées. Puis on retire l'instrument et on en extrait le fragment pour l'analyser.

. La durée de l'examen est énormément fonction de la dextérité de l'opérateur, en moyenne 15 à 60 minutes.

C - Incidents et complications

Ils sont rares dans l'ensemble.

1 - Absence de prélèvement

- par impossibilité de cathétériser l'intestin
- par mauvais fonctionnement du matériel

2 - Incidents

- Perte d'un fragment de la capsule
- Impossibilité de retirer la sonde

3 - Complications

- La perforation intestinale est la plus grave
- Les hémorragies, le plus souvent bénignes
- Syndrome post-biopsie.

Pour un manipulateur entraîné, la technique de la biopsie est simple, facile et presque toujours bénigne.

II. - RESULTATS DANS L'INTOLERANCE AU GLUTEN

A - Aspect morphologique de la muqueuse intestinale

Au cours de la maladie coeliaque non traitée, la muqueuse de l'intestin grêle présente une structure histologique anormale dont la description détaillée des lésions a fait l'objet de très nombreux travaux. C'est l'histologie conventionnelle qui a été la première utilisée et qui reste en pratique la plus largement employée, cependant l'examen du prélèvement frais au mi-

croscopie à dissection complète utilement l'examen. Quant au microscope électronique, il a surtout un intérêt de recherche.

1 - Anomalies histologiques au microscope optique

Dans l'intolérance au Gluten, les lésions histologiques vont consister en une réduction considérable de la surface épithéliale d'absorption, avec modifications de la longueur, de l'épaisseur et de la forme des villosités, altérations de l'épithélium de surface et de la composition cellulaire du chorion.

a) Différents degrés d'anomalies muqueuses peuvent s'observer. Les lésions les plus sévères, qui se voient chez la très grande majorité des malades non traités, réalisent l'aspect de l'"atrophie villositaire totale ou subtotale" ou encore de la "muqueuse plate". Elles sont caractérisées par la disparition complète ou presque complète de tout le relief villositaire, avec diminution considérable de la hauteur (inférieure au 1/4 de la normale, voire nulle) et augmentation de la largeur (plus du double de la normale) des villosités qui paraissent fusionnées entre elles par des ponts.

Des altérations moins importantes peuvent se rencontrer chez quelques sujets non traités et ont été décrits sous le terme d'"atrophie villositaire partielle". Dans ces cas, les villosités sont déformées, raccourcies et élargies mais de façon modérée ou légère. Ces anomalies peuvent être d'interprétation difficile et la limite entre le normal et le pathologique peut prêter à discussion.

Sur les 9 biopsies faites au cours de nos 16 observations d'intolérance au Gluten (il s'agit de nos cas les plus récents), l'analyse des résultats révèle :

- 7 fois une atrophie villositaire totale ou subtotale

N°	Siège	Stade			Hauteur villositaire diminuée	Elargissement villositaire	Altération de l'épithélium	Infiltration cellulaire	Prolifération des cell. muqueuses	
		Atrophie totale ou subtotale	Atrophie partielle	Normale						
5	Jéjunum			+	+			0		
7	Treitz	+++			+++		+++	+++		
8	Duodénum	+++			+++	+++	+++	+++		Gl. de Lieberkühn larges
9	Duodénum	+++			+++		+++	+++		
10	Treitz	+++			+++		+++	+++	Nle	
12	Treitz	+++			+++	+++	+++	++	++	
13	Duodénum	+++			+++		+++	++		Atrophie des Gl. de Lieberkühn
14	Treitz		+++		++ (1/3)	++	0	+++		
16	Duodénum	+++			+++		+++	+++		

BIOPSIE INTESTINALE

- 1 fois une atrophie villositaire partielle (obs. n° 14). Il est à signaler que dans ce cas l'enfant avait reçu un traitement corticoïde (à raison de 2 mg/kg/jour de cortancyl pendant 10 jours) stoppé 10 jours avant la biopsie.

- 1 fois un aspect histologique dans les limites du normal, avec cependant des villosités intestinales un peu massives et courtes (obs. n° 5). Ce dernier fragment biopsique a été prélevé chirurgicalement lors d'une laparotomie exploratrice. Cette intervention se situe 2 mois 1/2 après l'institution d'un régime sans Gluten, ce qui peut expliquer l'aspect mineur des lésions histologiques.

b) L'épithélium de surface des villosités est très souvent altéré. Ces anomalies sont retrouvées de façon constante dans nos 7 cas d'atrophie villositaire subtotale.

L'épithélium superficiel est aplati, stratifié, d'épaisseur irrégulière, avec des cellules qui, au lieu d'être prismatiques, prennent une forme cubique.

Les noyaux des cellules ont un aspect irrégulier et, au lieu d'être ordonnés régulièrement en palissade, sont disposés de façon anarchique.

La bordure en brosse est moins bien visible, mal individualisée, peut être interrompue par endroits et se colore très mal.

c) L'infiltration cellulaire anormale du chorion est, elle aussi, pratiquement constante (8 de nos 9 biopsies). Le chorion a une densité cellulaire très accrue, riche en cellules lympho-histiocytaires et en plasmocytes.

d) On a également rapporté :

- un épaissement fréquent de la zone des glandes de Lieberkühn mais il est inconstant,

- une prolifération anormale des cellules mucipares calciformes.

Elle est fort variable ; nous ne l'avons observée nettement qu'une seule fois (obs. n° 12).

Les différents constituants des lésions histologiques (hauteur et largeur villositaires - aspect des cellules épithéliales - cellularité du chorio) peuvent varier indépendamment l'un de l'autre et on a pu proposer (RUBIN et DOBBINS 1965) une classification des lésions muqueuses suivant le degré de sévérité de ces différents composants.

Les anomalies histologiques que nous avons vues sont constantes dans l'intolérance au Gluten non traitée et la biopsie représente actuellement l'investigation la plus sensible et la plus fidèle au cours de la maladie coeliaque. Cependant il n'existe aucune corrélation entre l'histologie et les données cliniques et biologiques. Après mise au régime sans Gluten, la muqueuse peut présenter encore pendant plusieurs mois des anomalies plus ou moins intenses puis entre 9 mois et 1 an reprend un aspect normal. Lors des rechutes, les anomalies muqueuses vont réapparaître et Mc NEISH a même proposé de faire le diagnostic rétrospectif de maladie coeliaque par la biopsie intestinale chez les malades qui n'avaient pu en bénéficier, en les remettant temporairement à un régime normal.

2 - Aspects au microscope à dissection

Ce sont RUBIN et Coll. en 1960 qui ont attiré l'attention les premiers sur l'avantage du faible grossissement pour examiner un échantillon de muqueuse fraîche. Les travaux de BOOTH et Coll. (1962) ont fait admi-

ablement le point sur l'apport du microscope à dissection dans l'étude du relief muqueux du grêle.

Chez l'enfant normal, la structure villositaire, vue au microscope à dissection, présente d'énormes variations suivant le lieu de la biopsie, mais aussi suivant les régions géographiques.

Sous nos climats, les villosités prennent la forme de plis ondulants irréguliers ou de feuilles au niveau du duodénum, mais quand on s'achemine plus loin vers la partie distale de l'intestin, les villosités en forme de "doigt" ont tendance à prédominer. Ces différents types de villosités correspondent à un aspect histologique normal au microscope optique.

Dans la maladie coeliaque, le microscope à dissection montre des aspects de sévérité variable : ainsi l'aspect de circonvolutions basses avec sillons peu profonds et l'absence de tout relief avec aspect "en mosaïque" correspondent à des degrés de sévérité croissante au point de vue histologique. S'il n'a pas la valeur de l'histologie dans l'élaboration du diagnostic le microscope à dissection permet d'emblée d'orienter convenablement le fragment recueilli et d'apprécier dans une certaine mesure la morphologie de la muqueuse. On peut lui demander de distinguer les biopsies grossièrement anormales de celles qui sont normales, mais rien de plus.

3 - Aspects au microscope électronique

Au cours de la maladie coeliaque, le microscope électronique en permettant une étude plus détaillée de l'ultrastructure cellulaire, montre que les cellules épithéliales présentent des altérations sévères des microvillosités qui sont courtes, éparées, et fréquemment tordues, anomalies plus marquées en superficie que dans les cryptes. On a également décrit en superficie des irrégularités dans la taille, la forme et la structure des mito-

chondries et des anomalies des ribosomes. Le microscope électronique a peu d'intérêt pratique dans le diagnostic de l'intolérance au Gluten mais il permettra peut-être d'ouvrir des perspectives d'avenir sur les mécanismes cellulaires de la maladie coeliaque.

B - Répartition des lésions sur le grêle

Les lésions histologiques sont plus sévères sur le grêle proximal et tendent à devenir progressivement plus modérées sur l'iléon distal (RUBIN et Coll. 1960). L'exposition plus grande du grêle proximal à l'agression toxique en serait responsable. D'ailleurs l'instillation de Gluten in situ dans le grêle distal de malades atteints de maladie coeliaque en rémission produit des lésions aiguës très localisées, ce qui peut expliquer l'importance des lésions muqueuses selon la localisation.

La longueur de l'atteinte est très variable. Les anomalies muqueuses peuvent exister tout le long du grêle alors que chez d'autres la plus grande partie de l'iléon apparaît normale. Il semble que l'état clinique du sujet dépend plus de la longueur de l'atteinte que de la sévérité de la lésion proximale. (Mc. DONALD et Coll. 1964).

C - Spécificité des lésions muqueuses

Les lésions muqueuses de la maladie coeliaque de l'enfant sont comparables à celles de la sprue idiopathique qu'on peut considérer comme la même entité pathologique adulte. Aussi pendant plusieurs années l'idée a-t-elle prévalu que l'atrophie villositaire sévère était spécifique de l'intolérance au Gluten (RUBIN et Coll. 1960 - CAMERON et Coll. 1962) mais cette affirmation a bientôt été battue en brèche.

En effet l'atrophie villositaire n'est pas réservée strictement à l'into-

lérance au Gluten et depuis plusieurs années, on a observé de telles anomalies muqueuses dans un nombre croissant d'affections (TOWNLEY et Coll. 1964 - RUBIN et DOBBINS 1965). Outre la sprue tropicale de l'adulte, un tel aspect peut être réalisé chez l'enfant au cours de l'intolérance aux béta-lactaglobulines du lait mais aussi, à des degrés variables d'intensité, lors de duodéno-jéjunites bactériennes ou virales, d'infestations par *Lamblia*, de manifestations toxiques intestinales dues à la Néomycine, de résections intestinales.

On a même trouvé de telles lésions muqueuses au cours de l'anémie ferriprive, de grandes malnutritions protidiques type Kwashiorkor, voire au cours du diabète au long cours. Ceci suggère que l'altération histologique est un mode de réponse propre à la muqueuse et n'est pas spécifique de l'agent irritant.

Cependant chez l'enfant 90 % des atrophies villositaires sub-totales ont pour cause l'intolérance au Gluten et, en pratique, on peut dire que la découverte d'une muqueuse plate à la biopsie intestinale, bien qu'elle n'en soit pas en théorie pathognomonique, est probablement due à l'intolérance au Gluten et en représente l'un des critères diagnostiques les plus fidèles.

D - Effets du traitement sur les lésions muqueuses

Après institution d'un régime sans Gluten, on a pu suivre sur des biopsies intestinales en série l'amélioration progressive des lésions muqueuses. La transformation histologique débute au niveau de l'épithélium superficiel où l'on observe une augmentation de la hauteur cellulaire et une amélioration des caractéristiques de coloration. Ces modifications deviennent évidentes 6 à 10 jours après l'exclusion du Gluten (YARDLEY et Coll. 1962).

La reconstitution du relief villositaire est beaucoup plus longue et n'est pas toujours complète. Les lésions histologiques vont s'améliorer mais pendant plusieurs mois il va persister des degrés variables d'atrophie villositaire ; enfin la muqueuse va reprendre une apparence tout à fait normale. Après régime sans Gluten les lésions sont donc réversibles mais la réparation muqueuse varie d'un enfant à l'autre ; la durée du traitement pour obtenir une restitution ad integrum n'est pas uniforme.

La façon plus ou moins rigoureuse dont le Gluten est exclu de l'alimentation joue un rôle majeur dans la rapidité et le degré de cette réparation. La persistance d'anomalies après un an de traitement doit faire suspecter l'inobservation du régime (LAMY et Coll.). Cependant chez quelques malades, malgré un régime sans Gluten strict on a pu voir persister des lésions muqueuses alors que l'amélioration clinique et biologique est manifeste. Chez l'enfant il semble que le retour à la normale soit plus constante que chez l'adulte (ANDERSON et TOWNIEY 1962) car le contrôle du régime est plus strict et la capacité de régénération tissulaire plus grande.

Lorsqu'une rémission complète a été obtenue, la reprise d'une alimentation normale fait réapparaître les lésions muqueuses intestinales même si l'état clinique demeure satisfaisant et les tests d'absorption normaux (CAMERON - HUBBLE). Cette récurrence des lésions anatomiques chez des sujets apparemment guéris est relativement précoce.

Un tel fait confirme la sensibilité de la biopsie intestinale comme méthode d'exploration diagnostique. En outre la persistance à l'état latent d'anomalies histologiques impose pour beaucoup le régime sans Gluten de façon prolongée voire indéfinie.

E - Etude biochimique de la muqueuse intestinale

L'activité enzymatique des fragments biopsiques a été étudiée par des méthodes histochimiques et par des dosages enzymatiques des homogénats muqueux.

1 - Histochimie

L'étude histochimique de la muqueuse intestinale a surtout été réalisée dans la sprue idiopathique de l'adulte. Elle a été faite par JOS et Coll. (1967) dans la maladie coeliaque de l'enfant.

D'une façon générale, l'activité de tous les enzymes étudiés a été trouvée basse : ATP - ase-nucléotidases - déshydrogénases - aminopeptidase-estérase non spécifique - disaccharidases. Une seule exception est notée : la phosphatase alcaline dont le taux est normal ou presque. Après mise au régime sans Gluten, on observe assez rapidement la restauration partielle de l'activité enzymatique de l'intestin, bien avant que les lésions histologiques soient réparées. L'activité lactasique reste par contre faible ou nulle pendant longtemps. Lors du retour à un régime normal, une fois la rémission obtenue, les troubles histo-enzymatiques vont rester très discrets.

2 - Dosages enzymatiques des homogénats muqueux

Les disaccharidases ont fait l'objet d'une investigation plus poussée. Tous les travaux s'accordent pour constater que les disaccharidases sont abaissées grossièrement en proportion de la sévérité des lésions histologiques (ARTHUR-LIFSHITZ - NORDIO). La Lactase, là encore, est plus profondément déprimée que les autres enzymes et elle se relève beaucoup moins sous traitement.

Au total, une maladie comme l'intolérance au Gluten, qui nécessite un traitement de longue durée, voire pendant toute la vie, demande que le clinicien ait, non pas une présomption mais une certitude diagnostique. La biopsie intestinale, qui représente actuellement l'un des éléments diagnostiques les plus constants et les plus fidèles, est à ce point de vue une méthode fort utile dont il est difficile de se passer.

TEST THERAPEUTIQUE

Lorsque les différents examens cliniques et paracliniques ont permis d'affirmer la malabsorption intestinale et d'éliminer l'existence d'une étiologie particulière, on peut présumer que le syndrome de malabsorption est en rapport avec une intolérance au Gluten. Mais seule la réponse favorable au régime sans Gluten va confirmer le diagnostic. Parfois l'urgence est telle que le régime est institué avant de pouvoir réaliser les diverses investigations nécessaires et le test thérapeutique représente alors le seul élément diagnostique.

Il s'agit en fait d'une double épreuve thérapeutique comprenant :

1 - Epreuve diététique

On assiste à l'amélioration des signes cliniques et biologiques après institution d'un régime strict sans Gluten.

Cette amélioration sera jugée sur un certain nombre de données cliniques : comportement et appétit de l'enfant - courbe de poids - poids des selles mais aussi sur certains examens paracliniques : stéatorrhée - test au Xylose - transit baryté du grêle et bilan nutritionnel.

Il ne faut pas s'attendre à une amélioration immédiate du jour au lendemain. En effet, le plus souvent, la symptomatologie clinique ne s'améliore que 2 à 6 semaines après le début du régime. Les anomalies biologiques sont plus longues encore à disparaître et certaines peuvent persister pendant des années.

Le régime institué doit être très strict, ce qu'il est parfois difficile d'obtenir lorsqu'il s'agit de malades suivis en consultation externe. L'observation n° 16 en est un exemple : lors de la première hospitalisation, à 2 ans 1/2, l'amélioration sous régime sans Gluten avait été manifeste en milieu hospitalier. L'enfant est revu à l'âge de 4 ans et 9 mois à l'occasion d'une rechute ; rendue à ses parents avec un régime sans Gluten, celui-ci n'est pas suivi rigoureusement, de sorte qu'aucune amélioration 4 mois après ne semble se dessiner.

Un autre élément doit également être pris en considération, c'est la possibilité d'un facteur aggravant surajouté : infection intestinale - infection à *Lamblia* - intolérance secondaire au lait ou aux disaccharides, qui risque d'entretenir la malabsorption tant que l'élément responsable n'est pas traité.

Ainsi on peut être amené à donner un régime sans Gluten et sans lait pour voir se dessiner une amélioration : 3 à 6 mois après, la muqueuse intestinale est complètement réparée et le lait peut alors être réintroduit sans incident. C'est seulement lors de la contr'épreuve au Gluten que réapparaîtront la symptomatologie clinique et paraclinique de malabsorption.

2 - Contr'épreuve

On observe le maintien d'un état clinique satisfaisant tant que le malade suit un régime sans Gluten. La contr'épreuve va consister à réintroduire le Gluten dans l'alimentation ; on observe alors la réapparition de la symptomatologie clinique et des signes biologiques de la maladie coeliaque. La durée de cette contr'épreuve est variable mais le plus souvent elle est courte (5 à 10 jours). La reprise d'un régime sans Gluten suffit à rétablir un équilibre transitoirement perturbé.

En définitive, en montrant que le Gluten est le facteur responsable de la maladie, le test thérapeutique va formellement établir le diagnostic : l'effet bénéfique de l'exclusion du Gluten et inversement est absolument indispensable pour parler de maladie coeliaque.

ANOMALIE ANATOMIQUE DE L'INTESTIN GRELE
MALABSORPTION ET INTOLERANCE AU GLUTEN

Plusieurs traités de Pédiatrie ont mentionné la possible association d'un syndrome de malabsorption et d'anomalies anatomiques de l'intestin grêle. GROSS, dans son traité de Chirurgie Infantile y consacre un paragraphe.

Au lieu de se présenter avec un tableau d'occlusion intestinale aiguë, l'obstruction chronique du duodénum ou du grêle se présente sous le tableau clinique d'un syndrome coeliaque, qui risque d'égarer le diagnostic.

I. - OBSERVATION (obs. n° 2)

Un de nos cas présentait ainsi une occlusion chronique du grêle par sténose duodénale et intolérance transitoire au Gluten.

Maryse SAL... est le premier enfant d'un couple bien portant. Elle est née le 4 avril 1957 après une grossesse et un accouchement normaux. Le poids de naissance était de 3 kg 500.

Les cinq premiers mois se passent sans histoire. La courbe pondérale est satisfaisante : en septembre 1957, elle pèse 6 kg 420.

A partir de cette date, ce nourrisson perd son appétit, la courbe de poids reste stationnaire, puis s'infléchit, de telle sorte que trois mois plus tard, en décembre 1957, donc à l'âge de 8 mois, le poids n'est plus que de

5 kg 850. Cette détérioration de la situation progresse en dehors de toute faute de régime (les premières farines ont été introduites à l'âge de 3 mois), en l'absence de fièvre et sans épisode digestif aigu. Tout au plus, la mère signale-t-elle la survenue, pendant cette période de trois mois, de trois ou quatre vomissements, d'ailleurs sans caractère particulier.

C'est à ce moment que Maryse est mise en observation au Centre Hospitalier de Rouen. En dehors de l'hypotrophie, déjà marquée, l'examen clinique ne décèle rien de particulier. Les investigations nombreuses et variées pratiquées (comportant notamment examen des urines, formule sanguine et numération globulaire, dosage d'urée, coprocultures et tests à la sueur, cuti, intra-dermo et radiographie pulmonaire) se révélèrent normales. Il n'a pas été demandé d'étude chimique des selles, leur aspect macroscopique n'attirant pas spécialement l'attention. Devant la situation bientôt alarmante - en trois semaines d'observation l'enfant avait encore perdu près de 1 kg - Maryse est dirigée sur Paris, à l'Hôpital Hérold.

Nous sommes à la fin de janvier 1958. Maryse a presque 10 mois et ne pèse plus que 4 kg 775. Nous nous trouvons devant la grande athrepsie classique avec sa fonte musculaire impressionnante, sa quasi-disparition du pannicule adipeux.

Au cours des jours suivants le seul signe qui retienne l'attention est une certaine augmentation du volume de l'abdomen qui paraît un peu tendu. Cette constatation amène à demander une radiographie sans préparation de l'abdomen qui révèle une opacité nette, globale mais prédominant à droite, avec quelques niveaux liquides : image qui évoquait un syndrome subocclusif dont il restait à préciser la cause. Un transit baryté classique, puis repris sous radio-cinématographie par le Dr SAUVEGRAIN, révéla une gêne importante, intéressant l'ensemble du grêle, mais prédominant nette-

ment au niveau du duodénum dont le calibre était anormalement élargi.

Après avoir été perfusée, l'enfant est opérée le 11 février, par le Dr. PELLERIN, à la clinique chirurgicale infantile. L'intervention trouve une anomalie péritonéale par excès d'accolement dont les deux éléments essentiels sont les suivants : d'une part une bride, qui, partant de la face postérieure du caecum, intéresse de nombreuses anses grêles qui sont dilatées et remonte à la face antérieure du deuxième duodénum en formant un ligament cystico-duodéno-colique extrêmement dense ; d'autre part une plicature très serrée de l'angle de Treitz, responsable d'une importante sténose duodénale. L'intervention permet de lever de manière très satisfaisante ces obstacles mécaniques.

Dès lors, tout laissait supposer que nous allions assister à une amélioration spectaculaire ou du moins assez rapide. Et afin d'éviter le risque d'une surinfection en milieu hospitalier, nous préférons mettre ce nourrisson fragile dans une pouponnière spécialisée de la région parisienne, où nous allons le suivre pendant les cinq mois suivants. Pendant les deux premiers mois, la courbe pondérale reste médiocre, oscillant entre 4 kg 800 et 5 kg 300. La situation est même à plusieurs reprises, inquiétante. C'est dans ce contexte que se précisent peu à peu certains signes de la série coeliaque : augmentation de volume de l'abdomen ; selles pâteuses, fétides et abondantes (pesant autour de 200 g par 24 heures) ; enfin nourrisson hostile et grognon. Un examen chimique des selles confirme l'importance de la stéatorrhée que l'on pouvait soupçonner cliniquement.

Nous décidons d'entreprendre le test thérapeutique : le 13 avril 1958, le Gluten est supprimé du régime (celui-ci comportait à cette date quatre repas, dont une, et parfois, deux bouillies). Rapidement, l'appétit revient, les selles prennent un meilleur aspect. Surtout on assiste à une ascension

pondérale importante et régulière : en trois semaines le poids passe de 5 kg 300 à 5 kg 800.

Pour rendre cet essai diététique encore plus convaincant, on introduit de nouveau les farines du 3 mai au 11 juin. L'anorexie reprend, les selles redeviennent pâteuses et abondantes, le poids tombe à 5 kg 350.

Il nous restait à exclure de nouveau le Gluten. Ce régime entraîne encore une fois une **amélioration** spectaculaire par sa rapidité et sa continuité. Les selles redeviennent tout à fait normales. L'enfant s'éveille. Sur-tout, en moins de 8 semaines, le gain pondéral, régulier, est de 1 kg 350. Nous sommes au début d'août 1958 : Maryse a 16 mois et pèse 6 kg 700. Elle est reprise par ses parents qui, sur notre demande, continuent le régime sans Gluten. Celui-ci sera maintenu en tout un peu moins de six mois.

En effet en décembre 1958, devant une enfant de 20 mois qui pèse 11 kg 300, qui commence à marcher et à parler, nous décidons d'introduire de nouveau les farines. Cet essai est très bien supporté. Dès lors le régime sera celui d'un enfant normal du même âge. Avec un recul de plus de 10 ans, la guérison totale se confirme.

II. - TABLEAU CLINIQUE

A - Le syndrome coeliaque

Il apparaît après une période de latence qui semble plus courte que celle de la maladie coeliaque primitive. Elle peut être marquée par des vomissements le plus souvent espacés ou intermittents mais elle peut être totalement silencieuse.

Le syndrome coeliaque se développe progressivement. Il apparaît une

diarrhée avec émission de selles abondantes, pâteuses et pâles. Parfois on note des alternances de diarrhée et de constipation. L'abdomen se distend, devient volumineux et tympanique. Enfin peu à peu s'installe une hypotrophie avec importante dénutrition, émaciation du visage, fonte musculaire des membres et arrêt de croissance.

Sur ce fond chronique peuvent se greffer des exacerbations épisodiques de la diarrhée avec douleurs abdominales, vomissements, accentuation de la distension abdominale et déshydratation. De telles crises cèdent habituellement en quelques jours, tandis que les selles reprennent leur aspect pâteux et pâle.

B - Le bilan biologique

1 - Le retentissement nutritionnel dû à la malabsorption est habituellement retrouvé :

- Anémie hypochrome
- Ostéoporose et hypocalcémie
- Hypoprothrombinémie par avitaminose K
- Hypoprotidémie.

Il est intéressant à cet égard de rapporter 2 observations de la littérature :

- D'abord celle de BURKE et ANDERSON (1966) où une malrotation intestinale réalise un tableau coeliaque avec stéatorrhée et hypoprotidémie par entéropathie exsudative. L'administration d'un lait contenant des triglycérides à chaîne moyenne au lieu de lipides à longue chaîne a dans ce cas diminué la déperdition intestinale de protéines et amélioré l'absorption des graisses.

- Ensuite celle de NEIMAN et Coll. (1965) où un mésentère commun

avec sténose duodénale est à l'origine d'un syndrome coeliaque avec stéatorrhée et hypoprotidémie sévère due à une entéropathie exsudative (prouvée par le Test de Gordon et les recherches immuno-chimiques dans les selles). Alors que le régime sans Gluten est resté sans effet, seule l'intervention a permis la rétrocession des signes cliniques et biologiques.

2 - L'étude de l'absorption intestinale donne le plus souvent des résultats anormaux mais de façon dissociée.

L'anomalie la plus notable et la plus constante porte sur l'absorption des graisses (BAYES et HAMILTON). La stéatorrhée est en général modérée. Le coefficient d'absorption des graisses est très diminué.

Les tests d'absorption sont tantôt normaux tantôt perturbés comme en témoignent les observations de SYMBAS et Coll. (Avitaminose A et K - Test au Xylose anormal) et celles de BAYES et HAMILTON (Avitaminose B12).

C - L'examen Radiologique

Il représente l'élément essentiel du diagnostic.

La radiographie de l'abdomen sans préparation peut montrer l'existence de quelques niveaux hydro-aériques. Surtout le transit baryté du grêle est important. Outre les signes classiques de grêle fonctionnel que nous avons déjà vus, il va permettre de déceler une anomalie anatomique telle qu'une malrotation, un défaut d'accolement ou une sténose jéuno-iléale. Il faut alors rechercher attentivement des signes radiologiques souvent minimes et difficiles à interpréter :

- Dilatation anormale du duodénum ou d'une anse jéjunale
- Déformation du cadre duodénal en S majuscule au lieu de l'aspect normal en C.

- Anomalies de forme et de position de l'angle de Treitz et des premières anses jéjunales.
- Situation du caecum.

Le lavement baryté complètera cet examen afin de préciser la situation et la mobilité du cadre colique et surtout du bas-fond coecal.

III. - TRAITEMENT ET EVOLUTION

A - Un traitement chirurgical est absolument indispensable pour réduire le volvulus chronique parfois présent et remettre en place l'intestin : le grêle à droite, le coecum et le colon ascendant à gauche. Il est nécessaire de sectionner les brides fibreuses péritonéales qui passent en pont au devant du duodénum et réunissent angle iléo-coecal et paroi abdominale postérieure.

S'il s'agit d'une sténose intestinale localisée, il faut lever l'obstacle (section de brides - résection d'un diaphragme - exérèse d'une duplication).

B - Evolution

Habituellement ce traitement chirurgical entraîne une guérison complète des signes de malabsorption et d'entéropathie exsudative (cas de NEIMAN - cas de SYMBAS - cas de BAYES et HAMILTON - cas de LINA WEAVER).

Cependant chez un petit nombre de patients on voit persister les signes cliniques de maladie coeliaque et la stéatorrhée après l'intervention. C.M. ANDERSON (1966) en rapporte un cas. Notre observation en est un autre exemple. Il est nécessaire alors de maintenir un régime sans Gluten pendant une durée plus ou moins longue.

IV. - ETIOLOGIE

A - Il s'agit la plupart du temps d'un mésentère commun. L'arrêt de rotation de l'anse intestinale primitive s'est produit entre 90° et 180°. Le cœcum et le colon ascendant sont situés dans la partie supérieure de l'abdomen à droite ou au milieu de la ligne médiane. L'angle iléo-cœcal est fixé à la paroi postérieure de l'abdomen par des brides fibreuses ~~qui passent en avant de~~ D2, expliquant ainsi la sténose duodénale. La complication principale de ce mésentère commun est représentée par le volvulus chronique de l'anse intestinale, qui réalise un garrot artériel, veineux et lymphatique au niveau du pédicule mésentérique.

B - Parfois il s'agit d'une sténose incomplète du grêle par excès d'accolement péritonéal (notre observation - cas n° 4 de BAYES et HAMILTON) ou par obstacle intrinsèque.

C - Enfin on peut y rattacher :

- Les anses borgnes après chirurgie intestinale
- La diverticulose duodéno-jéjunale (nombreux cas chez l'adulte).

SAMLOFF rapporte ainsi un cas associant diverticulose jéjunale multiple et maladie coeliaque avec muqueuse intestinale plate et amélioration par régime sans Gluten.

V. - PHYSIOPATHOLOGIE

La malabsorption digestive paraît bien liée aux conditions anatomiques particulières. Plusieurs mécanismes sont possibles.

A - Altération de la flore microbienne intestinale

L'intestin grêle de l'enfant est virtuellement stérile ; les quelques

organismes que l'on y trouve en petit nombre doivent être considérés comme des hôtes de passage apportés par les aliments. De même au cours de la maladie coeliaque la flore bactérienne du grêle supérieur est normale au point de vue quantitatif (ANDERSON et LANGFORD 1958).

Par contre, on observe la pullulation d'une flore microbienne anormale dans la poche sténotique située au-dessus d'une obstruction complète ou incomplète de l'intestin grêle. Le même phénomène s'observe dans les anses borgnes et les diverticules jéjunaux. Cette pullulation bactérienne doit être mise sur le compte de la stase anormale dans l'anse dilatée. Il semble, en effet, que pour maintenir stérile le contenu de l'intestin grêle normal une motricité normale soit nécessaire. La flore profuse qui se développe est surtout composée de germes coliformes, plus rarement de monilia ou de clostridium Welchii (C.M. ANDERSON). Les conséquences de cette pullulation microbienne sont :

- d'une part la transformation par les bactéries des acides choliques en déoxycholate, lequel est incapable de permettre l'absorption des lipides et des vitamines liposolubles.
- d'autre part la captation de la vitamine B12 dans la partie haute du grêle.

Enfin un fait, constaté par de nombreux auteurs, est particulièrement intéressant, c'est l'amélioration des signes de malabsorption, en particulier de la stéatorrhée, par un traitement antibiotique à large spectre (Tétracycline-Auréomycine) administré per os (BAYES et HAMILTON).

B - Blocage lymphatique

On connaît les malabsorptions par blocage lymphatique constitutionnel (lymphangiectasies congénitales) ou acquis (compression des troncs

lymphatiques). Dans les malrotations, la stase lymphatique serait secondaire au volvulus chronique de l'anse intestinale. Elle a pour conséquences un trouble de l'absorption des lipides avec stéatorrhée et une importante déperdition intestinale de protéines responsable de l'hypoprotidémie. Dans le cas de NEIMAN il existait une stase lymphatique évidente avec injection des chylifères lors de l'intervention.

C - Lésions cellulaires de la muqueuse intestinale par stase intestinale ou insuffisance d'irrigation artérielle.

On retrouve dans certains cas des lésions histologiques de la paroi intestinale à type de duodéno-jéjunite ou d'atrophie villositaire. Chez l'adulte on connaît les malabsorptions par ischémie intestinale secondaire à une artérite mésentérique. Dans un cas de HIVET même, la correction chirurgicale de la sténose artérielle a entraîné une reprise de poids et une normalisation du test au Xylose mais la stéatorrhée a persisté pendant plusieurs mois (le temps peut-être que les lésions cellulaires se réparent).

Dans les cas de mésentère commun, le volvulus de l'anse est à l'origine d'une ischémie artérielle qui peut entraîner de graves perturbations cellulaires. Ces lésions cellulaires ont pour conséquences un dérèglement de l'absorption intestinale et une déficience enzymatique : défaut d'hydrolyse des disaccharides - dégradation incomplète de la gliadine du Gluten. L'administration de Gluten a dans ce cas un effet nocif sur les cellules intestinales, entraîne une aggravation de la malabsorption et ne fait qu'entretenir le trouble enzymatique. Ainsi peut-on envisager le mécanisme de l'intolérance au Gluten au cours des anomalies anatomiques du grêle.

De même le caractère transitoire de cette intolérance s'explique par le fait qu'après la restauration anatomique, un certain délai soit néces-

saire pour la réparation des lésions muqueuses. La mise au repos, par le régime sans Gluten, permet à l'intestin de retrouver des fonctions enzymatiques normales ; celles-ci rétablies, le Gluten peut être réintroduit sans difficulté.

Ces différents mécanismes s'intriquent sûrement pour expliquer la malabsorption intestinale au cours des anomalies anatomiques du grêle. Cependant on peut tirer les conclusions suivantes :

1 - Le facteur mécanique est l'élément essentiel et l'intervention chirurgicale obtient à elle seule, le plus souvent, une guérison complète et définitive. Dans ces cas, il semble que la suppression de la stase intestinale (et donc de la pullulation microbienne) et la levée du blocage lymphatique expliquent cette guérison, aucune lésion cellulaire importante ne s'étant produite.

2 - Parfois, au facteur mécanique se surajoute une déficience enzymatique. Dans ces cas, en plus des 2 premiers mécanismes, il existe des lésions cellulaires qu'il faut prendre en considération. A la chirurgie il est nécessaire d'associer la diététique c'est-à-dire un régime sans Gluten et éventuellement sans disaccharides.

INTOLERANCE AU GLUTEN ET INTOLERANCE AUX DISACCHARIDES ET AU LAIT

L'intolérance au Gluten réalise une malabsorption intestinale globale. Ainsi dans un certain nombre de maladies coeliaques, les troubles digestifs persistent malgré l'exclusion du Gluten. Il est classique alors d'incriminer dans l'entretien de la malabsorption une intolérance secondaire au lait. Mais dans le rôle néfaste du lait plusieurs éléments peuvent intervenir, notamment disaccharides et protéines dont l'importance et la fréquence sont diversement estimés.

Pour notre part sur nos 16 observations de maladie coeliaque, 15 fois le régime sans Gluten a été prescrit seul ; l'adjonction de lait à l'alimentation n'a aucunement freiné l'amélioration et a toujours été parfaitement supportée. Une seule fois (obs. n° 15) la sévérité de l'altération de l'état général a semblé nécessiter l'exclusion simultanée du Gluten et du lait mais le lait a pu ensuite être réintroduit facilement.

I. - INTOLERANCE SECONDAIRE AUX DISACCHARIDES

Nous nous sommes limités dans nos cas à mesurer le pH des selles car l'évolution ultérieure sous régime sans Gluten ne nous a pas semblé justifier des investigations plus poussées. Toutes les fois que ce test simple a été pratiqué, il s'est avéré toujours dans les limites de la normale.

A - Mise en évidence de l'intolérance aux Disaccharides

En cas d'intolérance secondaire aux sucres, la diarrhée est volontiers liquide et mousseuse et diverses explorations paracliniques vont permettre d'en faire le diagnostic si on la suspecte.

1 - Dans les selles

- Mesure du pH faecal effectuée avec un papier indicateur sur des selles fraîches. Ce pH est normalement compris entre 6 et 7. Dans l'intolérance aux sucres, il est acide, inférieur à 5. Ce test simple et fidèle a une énorme valeur.

- Recherche de sucres dans les selles par le papier Clinistix. Eventuellement chromatographie des sucres dans les selles.

- Dosage de l'acide lactique dans les selles.

2 - Tests de charge en disaccharides

Ces épreuves jaugent la capacité d'hydrolyse des sucres par les enzymes spécifiques mais aussi l'absorption intestinale. Après ingestion d'une dose de charge du diholoside étudié, on dose le glucose vrai dans le sang par la méthode de la glucose-oxydase. Il est important avant et pendant l'épreuve de recueillir les selles émises et de contrôler leur pH, la présence de sucres et le taux d'acide lactique. Ainsi peut-on faire l'épreuve au saccharose ou au lactose (ingestion de 2 g/kg de saccharose ou de lactose). Mais de nombreuses critiques ont été faites au sujet de ces tests de charge qui sont les témoins de la malabsorption globale et n'ont pas la spécificité qu'on leur a parfois attribuée.

3 - Dosage enzymatique des disaccharidases sur les échantillons biopsiques de muqueuse intestinale

On a pu ainsi doser l'activité enzymatique de la lactase (la plus

sévèrement diminuée) mais aussi de la saccharase, de la maltase et de l'isomaltase également basses. Mais, là encore, le taux des disaccharidases sur les prélèvements biopsiques ne reflète absolument pas la capacité d'hydrolyse de la totalité de la muqueuse intestinale.

4 - Enfin on a pu proposer le transit du grêle avec une association baryte + lactose (Mc. NEISH et SWEET).

B - Intolérance au Lactose dans la maladie coeliaque

Dans le cadre des intolérances secondaires au lactose, l'intolérance au Gluten occupe une place importante juste après les gastro-entérites infectieuses. Ainsi sur 51 intolérances secondaires au lactose, DURAND (1969) en trouve 18 cas consécutifs à une maladie coeliaque.

Dans le cadre de la maladie coeliaque, la fréquence en a été diversement appréciée. Pour ARTHUR et Coll. (1966), cette fréquence est grande à la phase aiguë de la maladie et ces auteurs conseillent un régime excluant non seulement le Gluten mais encore le lactose et le saccharose pendant un certain temps.

Cependant, il semble que l'intolérance au lactose ne soit pas très habituelle dans l'intolérance au Gluten. Ce fut le cas dans nos observations. Ceci corrobore les conclusions de la plupart des publications sur ce sujet. Ainsi ANDERSON et Coll. (1966) en trouvent 1 cas sur 12 maladies coeliaques. REY et Coll. (1966) en dénombrent 4 cas sur 40 malades. Mc. NEISH et SWEET (1968), sur 24 malades, découvrent 2 intolérances légères et 2 intolérances majeures au lactose (l'une de ces dernières n'était d'ailleurs probablement pas une intolérance au Gluten). Un fait est particulièrement frappant c'est le contraste entre la diminution importante

de la lactase à la biopsie intestinale et la rareté des manifestations cliniques et biologiques d'intolérance. Quoiqu'il en soit, la plupart des auteurs sont d'accord pour ne pas exclure systématiquement le lactose du régime.

Dans les cas où il existe une intolérance secondaire au lactose, il importe d'exclure non seulement le Gluten mais encore le lait pendant les premières semaines du traitement tout au moins, car le lactose non hydrolysé se comporte comme un produit nocif vis-à-vis de la muqueuse intestinale et entretient les anomalies histologiques. La suppression du lactose au contraire entraîne rapidement la disparition de la symptomatologie clinique et biologique. En outre, au bout d'un temps variable mais habituellement court, le lactose peut être réintroduit sans incident.

C - Intolérance au saccharose dans la maladie coeliaque

D. ANDERSEN avait signalé la mauvaise **tolérance** du saccharose dans l'intolérance à la gliadine. Cependant, l'hydrolyse du saccharose n'est pas fréquemment touchée au cours de la maladie coeliaque. FRANCOIS n'en a trouvé aucune sur 17 malades. Quelques rares cas d'intolérance au saccharose dans la maladie coeliaque ont cependant été rapportés, d'évolution là encore transitoire.

II. - INTOLERANCE SECONDAIRE AU LAIT DE VACHE

Chez l'adulte on a rapporté plusieurs cas de sprue idiopathique avec atrophie villositaire, mis au régime sans Gluten depuis un certain temps, dont l'amélioration ne s'est dessinée qu'après exclusion du lait (COOKE et Coll.). Chez l'enfant, nous l'avons vu, un certain nombre de maladies coeliakiques s'accompagnent d'une intolérance au lait de vache mais on a pu mettre en évidence la responsabilité des protéines du lait seulement dans quelques cas.

A - L'intolérance au lait de vache peut être un précurseur de l'intolérance au Gluten.

FALLSTROM et Coll. (1965) en ont rapporté 4 cas. Le tableau clinique comporte la chronologie suivante :

- Alimentation précoce au lait de vache
- Apparition de signes digestifs dans les premiers mois de la vie avec vomissements et diarrhée souvent liquide. Mise en évidence d'une dénutrition et d'un syndrome biologique de malabsorption.
- Amélioration rapide avec un régime excluant le lait de vache.
- Réapparition immédiate des troubles dès sa réintroduction.
- Le lait de vache est secondairement toléré.
- Le Gluten, initialement bien toléré, va occasionner plus tardivement un syndrome de malabsorption.
- La tolérance au Gluten apparaît aux environs de l'âge de 2 ans.

Ainsi l'intolérance au lait de vache apparaît en premier et l'intolérance au Gluten se développe plus tard. Dans ces cas l'intolérance au Gluten est modérée et très transitoire. Après exclusion du Gluten, l'amélioration est très rapide et c'est après une période courte que l'on pourra remettre l'enfant à un régime normal.

B - L'intolérance au lait peut être contemporaine de l'intolérance au Gluten

Plusieurs cas en ont été rapportés. Le mécanisme en est obscur. Peut-être les acides gras saturés dont le lait est essentiellement composé, sont-ils moins bien absorbés. Par ailleurs, la responsabilité des protéines n'est pas très nette.

Au cours de la maladie coeliaque, on a montré que le taux des anticorps circulants contre les diverses protéines alimentaires notamment Béta-

lactoglobulines et caséine est augmenté. Sous l'effet du régime sans Gluten ils diminuent puis disparaissent. Il semble en fait s'agir d'un épiphénomène : la paroi intestinale ayant perdu son rôle de barrière laisse passer dans la circulation une certaine quantité de protéines du lait qui stimulent la formation d'anticorps.

Quoiqu'il en soit, dans les cas où le lait est mal toléré, le régime sans Gluten seul reste sans effet et l'amélioration ne se manifeste qu'après exclusion du lait. L'intolérance au lait de vache est transitoire ; une fois les lésions histologiques réparées, le lait peut être réintroduit dans l'alimentation sans aucune difficulté, alors que l'intolérance au Gluten persiste.

Au total, l'intolérance au Gluten peut induire des déficits enzymatiques divers, qui sont toujours transitoires mais peuvent pendant quelque temps entretenir la maladie. Aussi sur un plan pratique faut-il exclure le lait du régime, certes quand une intolérance aux disaccharides ou aux protéines du lait est manifeste, mais également lorsqu'il s'agit de formes particulièrement sévères ou que l'effet thérapeutique du régime strict sans Gluten est nul ou incomplet.

TRAITEMENT ET EVOLUTION

Depuis que l'école Hollandaise avec DICKE, WEIJERS et VAN de KAMER a mis en évidence le rôle nocif du Gluten de la farine de blé, le traitement diététique a complètement transformé le visage de la maladie coeliaque.

I. - LE REGIME SANS GLUTEN

Les prescriptions diététiques devront être extrêmement rigoureuses. Aucune entorse au régime ne devra être tolérée : cela est parfois très difficile quand la famille de l'enfant n'a pas compris l'intérêt d'un tel régime ou qu'elle laisse l'enfant manger ce qu'il veut. C'est pourtant le rôle du médecin d'expliquer clairement aux parents (et à l'enfant quand il est en âge de comprendre) les principes du régime sans Gluten et de leur fournir 2 listes des différents aliments infantiles vendus dans le commerce, l'une indiquant ceux qui doivent être interdits de façon stricte et l'autre ceux qu'on peut prendre librement. Ces listes doivent être complétées continuellement pour y inclure les nouveaux produits qui viennent d'être commercialisés ; il faut en particulier se méfier des mélanges industriels de légumes ou de légumes-viande dont certains contiennent du Gluten. Enfin, il est également important d'indiquer les aliments sans Gluten qui peuvent se substituer au pain, aux biscottes et aux friandises.

A - Aliments interdits

Il faut formellement interdire les farines de blé, de seigle, d'orge et d'avoine, ce qui comporte l'exclusion du pain, des biscottes, des gâteaux, des biscuits, des pâtes alimentaires, de la plupart des farines destinées à l'alimentation du nourrisson.

Sont également proscrits un certain nombre de produits du commerce qui contiennent une certaine quantité de farine. C'est le cas :

- des poudres ou des farines cacaotées
- des desserts instantanés et des entremets avec farine ou semoule
- des conserves de viande ou de poisson
- de la charcuterie
- de la moutarde - la mayonnaise en tube
- des fromages à tartiner
- de la purée ou de la crème de marrons, des pruneaux et raisins en boîte, des pâtes de fruit
- des flocons d'avoine, de l'Ovomaltine
- de certains produits médicamenteux pouvant contenir du Gluten dans leur excipient, notamment les dragées glutinisées.

B - Aliments autorisés

On peut autoriser :

- toutes les boissons sauf la bière
- tous les légumes verts et secs
- tous les fruits notamment bananes et pommes
- toutes les protéines animales : viande - poisson - oeufs
- toutes les matières grasses : huile - beurre - graisse
- certains produits farineux :
 - . parmi les céréales = riz et maïs

- . parmi les farines = végélact C - Ultrafine - riz
- . Féculé de pommes de terre - tapioca - biscuits sans Gluten

En pratique, le régime de départ comprendra Végélact C - crème de riz - légumes et viande - fruits notamment banane - yaourt. Ultérieurement il sera élargi de façon à éviter la monotonie.

Le régime doit être équilibré, riche en calories (120 à 200 par kg et par jour), riche en protides et en vitamines. La restriction des lipides alimentaires, prônée par certains n'est pas nécessaire. L'anorexie peut perturber la réalisation pratique de ce régime, mais habituellement l'exclusion du Gluten entraîne une amélioration rapide de l'appétit.

Quant à la restriction du lait et des disaccharides, nous l'avons vu, elle ne doit pas être systématique et ne s'impose que dans les cas où existe une intolérance manifeste à ces substances ou dans les cas où la maladie est particulièrement sévère.

Il faut également corriger les différentes carences induites par la malabsorption :

- l'anémie hypochrome par l'administration de fer d'abord injectable puis par voie orale
- l'hypocalcémie par l'administration de calcium et de Vitamine D.

Un problème important réalise une véritable urgence médicale : c'est celui des épisodes aigus de déshydratation, pouvant donner à l'extrême la "crise coeliaque". Il faut alors corriger les désordres hydro-électrolytiques par voie veineuse en se basant sur le degré de déshydratation et les résultats du bilan ionique. Certains ont proposé les corticoïdes dans les cas très sévères.

Une surveillance régulière des malades doit être instituée afin de contrôler la rigueur du régime et de dépister une éventuelle récurrence. Quant à la durée du traitement elle est fort variable, nous allons le voir. Des tentatives de réintroduction du Gluten peuvent être faites à intervalles plus ou moins réguliers (6 mois ou 1 an).

II. - EVOLUTION IMMEDIATE

A - Elle est presque toujours favorable

Après institution du régime sans Gluten, il existe habituellement 2 à 6 semaines avant que l'amélioration soit cliniquement évidente. Elle est rarement immédiate (obs. n° 12).

1 - Symptomatologie clinique

Dans les cas favorables, les 2 signes les plus précoces à apparaître sont :

- le retour de l'appétit
- la transformation du comportement. L'enfant devient gai, enjoué, beaucoup plus éveillé et sociable.

La courbe de poids va rester stationnaire jusqu'à la 2^e - 3^e semaine, parfois même plus tard (à 1 mois 1/2 dans l'obs. n° 4). Ensuite elle devient rapidement ascendante, de façon régulière. La prise de poids peut être impressionnante comme dans l'obs. n° 1 où l'enfant va prendre 200 grammes en moyenne par jour pendant 3 semaines et au total 7 kg en 2 mois 1/2. Le développement statural est plus lent à repartir. L'enfant retrouve un état trophique satisfaisant, en particulier pannicule adipeux et masses musculaires sont plus fournis.

Les selles se modifient également. Elles deviennent moulées et sont beaucoup moins fétides. Leur volume diminue mais elles restent encore trop abondantes pendant un certain temps ; ainsi dans l'observation n° 15, un mois après l'institution du régime le poids des selles oscille entre 250 et 350 grammes par jour en moyenne. Leur volume est également fort variable d'un jour à l'autre, avec des débâcles diarrhéiques intermittentes. Mais peu à peu elles redeviennent normales.

La distension abdominale, par contre, persiste souvent très longtemps, parfois plusieurs mois après. L'abdomen peut même devenir beaucoup plus tendu qu'auparavant, alors que par ailleurs l'amélioration clinique est manifeste.

2 - Examens paracliniques

Les désordres biologiques se réparent également de façon progressive. L'anémie hypochrome se corrige. La calcémie revient rapidement à la normale, tandis que les anomalies osseuses sont beaucoup plus longues à disparaître (souvent plusieurs mois).

Le taux des protides retourne progressivement à des chiffres normaux. Et nous avons vu que, lorsqu'il existait une déperdition marquée de protéines dans l'intestin, le régime sans Gluten normalisait très nettement l'élimination fécale de PVP marquée.

Les tests d'absorption vont rester perturbés pendant quelque temps puis vont se normaliser. La stéatorrhée diminue de façon plus ou moins rapide et un mois après institution du régime, elle est habituellement normale. Cependant elle peut être beaucoup plus longue à revenir à des taux normaux ; ainsi dans l'observation n° 15, l'élimination de lipides par les fèces est de 20 grammes par jour un mois après traitement, mais elle revient à 2,06 Gram-

mes par jour 2 mois après. Le coefficient d'absorption des lipides va, lui aussi, se normaliser mais il est plus souvent anormal que normal pendant le premier mois (LAMY et Coll.). La courbe d'hyperglycémie provoquée se redresse rapidement. Quant à l'excrétion urinaire du Xylose, elle retrouve habituellement des valeurs normales supérieures à 20 %, nous l'avons vu.

B - Telle est l'évolution la plus couramment observée mais il n'en est pas toujours ainsi. En particulier, ce tableau peut être compliqué d'épisodes de déshydratation, malgré un régime strict correctement suivi. Ces accidents nécessitent assez souvent une réhydratation par voie veineuse.

Il peut s'agir d'une mauvaise tolérance digestive : anorexie rebelle, empêchant un apport calorique suffisant - vomissements répétés - débauches de selles très liquides et très abondantes.

Une infection intercurrente, notamment entérale, est parfois en cause. Ainsi dans l'obs. n° 11, alors que la courbe de poids commence à se redresser, une diarrhée à colibacilles 111 B4 entraîne une perte de 12 % du poids du corps, nécessitant une perfusion veineuse pendant 5 jours.

Il peut s'agir de troubles hydro-électrolytiques déclenchés par la persistance de la diarrhée et qui risquent d'entretenir un véritable cercle vicieux tant qu'ils ne sont pas corrigés. Une hypokaliémie peut ainsi entraîner une dilatation et une atonie de l'intestin et en perturber le fonctionnement.

Parfois l'atteinte muqueuse est tellement sévère qu'il existe une intolérance, non seulement au Gluten, mais encore à d'autres aliments : lait de vache - disaccharides, nous l'avons vu. L'amélioration ne se dessinera qu'après exclusion de ces aliments du régime ; lorsque la muqueuse sera en bonne voie de réparation, on pourra les réintroduire facilement.

III. - EVOLUTION A DISTANCE

La réintroduction du Gluten dans l'alimentation va poser de multiples problèmes. Un certain nombre de critères cliniques (croissance staturo-pondérale normale - état digestif satisfaisant) et paracliniques (retour à la normale des tests d'absorption et du transit baryté du grêle) doivent être réunis pour justifier le retour à un régime normal. Lorsque ces conditions sont remplies, la date de la réintroduction du Gluten dépend uniquement du praticien et elle est éminemment variable suivant les auteurs. Il est particulièrement intéressant de tenter cette réintroduction à intervalles réguliers (tous les 6 mois ou tous les ans) et de reconstrôler 3 semaines à 1 mois après la remise au régime normal l'état clinique et les examens biologiques et radiologiques. De toute façon une surveillance ultérieure prolongée s'impose.

Nos 16 observations ne nous permettent pas de tirer des conclusions fermes sur l'évolution à long terme de l'intolérance au Gluten car elles manquent dans l'ensemble d'un recul suffisant. En effet un certain nombre de nos malades, dont le diagnostic est trop récent, n'ont pu jusqu'à maintenant être remis à un régime normal (7 cas). 2 malades ont été perdus de vue. Même les 7 cas restants n'ont pas un recul assez grand. Pourtant ce problème de la remise à un régime normal et de l'évolution à distance de la maladie coeliaque a fait l'objet de nombreux travaux.

SHELDON (1961), sur 95 malades atteints de maladie coeliaque, après 2 ans de régime sans Gluten, distingue 3 groupes. Après réintroduction du Gluten :

- 50 % environ le tolèrent parfaitement
- 25 % environ présentent un ralentissement de la croissance
- 25 % environ présentent à nouveau une reprise de la symptomatologie

clinique et paraclinique de la maladie. Ces 2 derniers groupes doivent être remis au régime sans Gluten.

HUBBLE trouve des proportions à peu près identiques mais note qu'un certain nombre de patients remis à un régime normal, bien qu'ils présentent un développement satisfaisant et des tests d'absorption normaux, montrent la persistance d'une dilatation intestinale à la radio et d'anomalies muqueuses à la biopsie. BERNARD et MARIANI, sur 51 cas, notent que le régime a pu redevenir normal après 1 an chez 7 sujets, après 2 ans chez 18, après 3 ans chez 12. 12 ont été perdus de vue.

Ainsi il semble que l'on puisse, avec ces auteurs, schématiser l'évolution à distance en 2 catégories :

1) L'intolérance au Gluten par déficit enzymatique constitutionnel dont l'évolution est prolongée voire indéfinie. 2 de nos cas en font sûrement partie (obs. n° 1 et 15).

2) L'intolérance au Gluten acquise et d'évolution transitoire.

Dans ce cas le Gluten peut être réintroduit dans l'alimentation après une durée variable. Ainsi 5 de nos cas ont pu être remis à un régime normal après 5 mois à 1 an d'exclusion du Gluten. Actuellement on est frappé par la fréquence croissante de ces formes temporaires. Il semble que ces intolérances transitoires au Gluten soient acquises et secondaires à diverses conditions qui peuvent provoquer ou favoriser une altération de la muqueuse intestinale ; l'ingestion de Gluten ne fait alors qu'entretenir le déficit enzymatique. De tels aspects peuvent survenir au cours d'une anomalie anatomique du grêle ou être secondaires à une agression infectieuse ou à une intolérance passagère au lait.

Cependant il faut être extrêmement prudent pour affirmer la guérison définitive de l'intolérance au Gluten. En particulier il est nécessaire de se pencher sur le devenir lointain de ces enfants quand ils seront devenus

adultes. L'enquête récente de SHELDON est à cet égard significative. A 57 de ses patients devenus adultes, alors qu'ils avaient été traités pour maladie coeliaque dans l'enfance et remis à un régime normal, SHELDON a envoyé un questionnaire et fait divers examens. 13 avaient rechuté et étaient à un régime sans Gluten. Sur les 44 autres, les 2/3 avaient des anomalies biologiques ou un arrêt de croissance. Aussi on peut se demander si le maintien d'un régime sans Gluten n'assurerait pas une meilleure santé pendant l'enfance ou l'adolescence et si le bénéfice retiré ne compenserait pas largement les désagréments d'un régime qui met le malade en marge de la vie sociale. La meilleure solution est peut-être de maintenir le régime sans Gluten toute la vie.

OBSERVATIONSOBSERVATION N° 1 -

L'enfant SW... Michel est né le 7 avril 1951, après une grossesse et un accouchement normaux. Son poids de naissance était de 3 kg 870. Son développement staturo-pondéral et psycho-moteur se déroule normalement. Hormis quelques maladies infectieuses banales, il n'a aucun antécédent pathologique notable. Par ailleurs, il a eu sa première bouillie à 5 mois et a été mis à une alimentation variée et équilibrée à partir de 1 an.

Aucun trouble digestif important ou persistant n'est noté durant les 5 premières années : son appétit est normal ; il n'a ni vomissements ni diarrhée. Au cours de sa sixième année, des troubles digestifs, en particulier une anorexie, apparaissent progressivement, par périodes assez courtes au début (quelques jours seulement), puis de plus en plus longues. Par ailleurs la courbe de poids devient médiocre : elle passe de 15 kg à 4 ans à 16 kg 600 à 6 ans.

Les troubles digestifs augmentent considérablement au début de la 7e année, en Mai 1957 plus exactement. Il existe une diarrhée faite de selles liquides, blanc-grisâtres, glaireuses, très fétides, qui dure 2 à 3 jours et s'arrête spontanément durant 8 à 15 jours pour réapparaître ensuite. Des vomissements alimentaires apparaissent simultanément survenant surtout le soir immédiatement après le repas. Une anorexie tenace, surtout manifeste pour la viande, s'est également installée.

L'enfant est hospitalisé une première fois du 5 Novembre au 24 Décembre 1957 à l'hôpital de Reims car diarrhée et vomissements se sont accentués depuis la fin Octobre 1957. Surtout on note une chute de poids considérable : l'enfant, qui pesait 16 kg 600 en Juin 1957, n'en pèse plus que 11 kg 800 lors de son admission en Novembre 1957. Les divers examens complémentaires pratiqués alors (Culot urinaire - Urée sanguine - Examen parasitologique des selles - Radio pulmonaire - Transit baryté gastro-duodénal - Lavement baryté) sont tous normaux. Sans traitement et avec un régime standard, on assiste à une amélioration spontanée avec reprise de poids de 2 kg 700 en six semaines (14 kg 500 à sa sortie le 24 Décembre 1957). A la mi-Janvier 1958, il pèse 16 kg.

Dès son retour à la maison, les troubles digestifs réapparaissent. Les vomissements sont tels qu'un traitement par le Stemetil est entrepris, entraînant d'ailleurs rapidement des signes d'intoxication. L'enfant est hospitalisé une deuxième fois à Reims du 23 janvier au 24 Février 1958. On note une anémie normochrome à 2.600.000 G. Rouges et une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale aplatie ; les autres examens sont normaux. L'amélioration spontanée est moins nette que la 1ère fois et la diarrhée persiste de façon intermittente.

Le 8 mars 1958, l'enfant est hospitalisé à Paris à l'hôpital Herold. On se trouve devant un nain cachectique à gros ventre. A 7 ans il mesure 0m97 et pèse 12 kg. L'hypotrophie est considérable avec absence de pannicule adipeux et fonte des masses musculaires. La peau est sèche et ridée. Il existe un hippocratisme digital. L'abdomen est fortement augmenté de volume mais l'examen viscéral est normal. Les selles sont très volumineuses, pesant 400 à 800 grammes par jour ; elles sont pâteuses, molles et non moulées. Enfin l'enfant est triste mais semble intelligent.

Examens complémentaires

- Numération - Formule sanguine

3.850.000 G. Rouges

VG = 0,84

7.700 G. Blancs Polys = 53 %

Lymphos = 47 %

- Ionogramme, urée sanguine, culot urinaire, épreuve de dilution-concentration urinaire, UIV, radio pulmonaire, ECG, dosage des 17 céto urinaires sont normaux.

- Test de la sueur = 44 mEq/l de Cl^-

- Hyperglycémie provoquée par voie orale

0 = 0,95 g/l

30 = 1,15 g/l

60 = 1,30 g/l

90 = 1,15 g/l

120 = 1 g/l

- Epreuve au lipiodol = normale

Présence de lipiodol (+++) dans tous les échantillons des 32 premières heures.

- Hyperaminoacidémie provoquée (24 g de gélatine)

0' = 49 mg °/° de N aminé

45' = 81 mg °/° de "

90' = 101 mg °/° "

150' = 80 mg °/° "

- Examen chimique des selles

. Activité trypsique = positive jusqu'au 1/20e

. Augmentation des acides organiques

. Présence de graisses neutres et d'acides gras en abondance

- Examen fonctionnel de la digestion (Goiffon)

Digestion insuffisante des graisses

Fibres musculaires

Fermentations légères

Accélération considérable du transit

- Dosage pondéral des graisses fécales = 18 grammes de graisses totales par 24 heures. Coefficient d'absorption des graisses = 70 %.

- Examen parasitologique des selles négatif

- Bilan nutritionnel

. Protides sanguins = 50 g/l

Albumine = 24 g/l soit 47,5 %

α_1 = 2,5 g/l - 5,5 %

α_2 = 6,5 g/l - 13 %

β = 7,5 g/l - 15,5 %

γ = 9,5 g/l - 18,5 %

. Lipides sanguins = 8 g/l

Cholestérol total = 1,50 g/l

" estérifié = 0,85 g/l

. Calcémie = 90 mg/l

Phosphorémie = 35 mg/l

Phosphatases alcalines = 3 U.B.

. taux de prothrombine = 100 %

- Radiographies du squelette : pas d'ostéoporose mais retard d'apparition des points d'ossification. Age osseux autour de 5 ans.

- Transit baryté oeso-gastro-duodénal et lavement baryté sont normaux.

- Transit baryté du grêle + Radiocinéma : Accélération très nette du transit : le cœcum est atteint en 45 minutes et le grêle vidé en 1 heure. Pas de dilution de la baryte. Pas de dilatations ou de rétrécissements.

Evolution

L'épreuve diététique va être déterminante pour confirmer le diagnostic de maladie coeliaque. Le 14 Mars 1958, l'enfant est mis au régime sans Glu-

ten, mais ce régime reste difficile à contrôler au début. Ce n'est qu'à partir du 8 Avril qu'un régime strict sans Gluten est entrepris. On observe alors une amélioration rapide et très nette. Les selles deviennent moulées et pèsent entre 80 et 200 g par jour. La courbe de poids devient ascendante de façon spectaculaire ; en 2 mois 1/2, l'enfant prend 7 kg et pèse 19 kg le 27 Avril. Il persiste un certain météorisme abdominal. Enfin l'enfant est redevenu gai. Un nouveau dosage pondéral des graisses fécales montre une élimination de 3 g 40 par jour. Les protides sanguins se corrigent et remontent à 66 g/l.

Une contr'épreuve est effectuée consistant à donner un régime normal pendant 5 jours. Les selles redeviennent pâteuses et pèsent entre 300 et 400 gr par jour. La courbe de poids s'infléchit. Mais les lipides fécaux restent normaux (2 g 35/jour). La reprise d'un régime sans Gluten rétablit rapidement la situation.

En 1959 et en 1960, la reprise malencontreuse d'un régime normal entraîne à chaque fois une chute de poids et la réapparition des signes digestifs.

En Mars 1963, un nouveau bilan est effectué. A 12 ans, il pèse 29,5 kg et mesure 127cm. Le poids de ses selles oscille entre 150 et 450 grammes par jour. La stéatorrhée est de 5,5 g par 24 heures. L'épreuve au lipiodol montre une élimination de 16 % de la dose ingérée. L'hyperglycémie provoquée est normale. Le test au Xylose montre une Xylosurie à 11,5 % en 5 heures et à 15 % en 9 heures. Le bilan nutritionnel est normal.

L'enfant a ensuite été perdu de vue, mais en Mai 1968, à l'occasion d'une appendicectomie pour douleurs abdominales vagues et répétées, on apprend qu'il présente un retard staturo-pondéral important alors qu'il ne suit aucun régime particulier : à 17 ans, il paraît avoir une taille de 12-13 ans et n'a pas encore commencé sa puberté.

OBSERVATION N° 2 -

Enfant SAL... Maryse, rapportée au chapitre "Anomalie anatomique du grêle, malabsorption et intolérance au gluten", page 134.

OBSERVATION N° 3 -

L'enfant CHI... Karina est née le 28 Octobre 1962 au terme de 8 mois 1/4, après un accouchement normal. Pendant la grossesse, la mère avait présenté une infection urinaire récidivante et une leucorrhée. Son poids de naissance est de 2 kg 550.

La première bouillie est introduite dans son alimentation à 3 mois. Ses antécédents pathologiques sont marqués par des otites à répétition et par une gastro-entérite à colibacilles avec déshydratation nécessitant son hospitalisation à 7-8 mois.

Depuis l'âge de 3 - 4 mois, il existe une anorexie et des vomissements post-prandiaux.

A 15 mois 1/4, l'enfant fait une bronchite traitée par l'Hexacycline. La guérison est rapide mais au décours, les selles deviennent molles, fétides et plus abondantes qu'auparavant. Enfin il existe une hypotrophie nette, la courbe pondérale est peu satisfaisante :

PN	2550 g
1 mois	3550 g
4 mois	4800 g
6 mois	4290 g
7 mois	4960 g
13 mois	7600 g
14 mois 10 j.	7100 g

L'enfant est hospitalisée du 2 Mars au 27 Avril 1964 pour faire le bilan de son hypotrophie. A 16 mois 1/2, elle pèse 6 kg 600 ; le pannicule adipeux a disparu et les membres sont grêles. L'abdomen est ballonné. L'enfant est pâle et a un comportement irritable et triste.

Examens complémentaires

- Numération - Formule sanguine

4.260.000 GR

9.600 G.B.

Hb = 9 g %

Poly neutro 24 %

Lympho-Monocytes 76 %

- Ionogramme normal

- Glycémie = 0,70 g/l

- Calcémie = 71 mg/l

Phosphorémie = 60 mg/l

Phosphatases = 6 U.B.

- Test de la sucr = 47 mEq/l de Cl^-

- Examen chimique des selles

Activité trypsique = 1/50 e

Graisses neutres = ++

Acides gras = +++

- Recherche de parasites dans les selles négative

- Coproculture négative

- Dosage pondéral des graisses fécales = 4 g 73 par 24 heures en moyenne

- Protides sanguins = 57 g/l

Albumine = 41,05 g/l soit 72 %

α_1 = 1,15 g/l - 2 %

α_2 = 5,70 g/l - 10 %

β = 5,10 g/l - 9 %

γ = 4 g/l - 7 %

- Lipides totaux = 6,70 g/l
- Cholestérol = 1,50 g/l
- Radio du poignet = pas d'anomalie de structure osseuse
- Radio pulmonaire = I.T.N.

Evolution

Le 11 Mars 1964, l'enfant est mise au régime sans Gluten. Trois semaines après, les selles sont de volume normal et moulées. Elle est devenue sociable et son comportement s'est nettement transformé. La courbe de poids va rester stationnaire pendant 1 mois puis va devenir régulièrement ascendante : elle prend 325 g en 18 jours. La courbe de poids va ensuite progresser normalement avec un régime sans Gluten. A 20 mois, elle pèse 8 kg 380 - à 2 ans : 9 kg 750 - à 2 ans 1/2 : 10 kg 400. Peu à peu les parents remettent l'enfant à un régime normal mais la tolérance n'est pas très bonne, notamment les selles redeviennent molles et pâteuses.

OBSERVATION N° 4 -

L'enfant GAM... Isabelle est née le 8 Juin 1963 après une grossesse et un accouchement normaux au terme de 8 mois. Son poids de naissance est 2 kg 420.

Elle est hospitalisée une première fois à l'hôpital Hérold à l'âge de 9 mois 1/2 pour une diarrhée aiguë à Colibacilles 127 B 8, guérie rapidement sous l'influence du régime et de la colimycine per os. On note alors un fléchissement de l'appétit et un aspect pleurard de l'enfant. Il existe une anémie hypochrome avec une hémoglobine à 9 g %. Son poids de sortie est de 6 kg 720.

L'enfant est hospitalisée à nouveau le 5 Octobre 1964, car en Sep-

tombre 64 sont apparus des troubles digestifs : une anorexie totale ou presque, une diarrhée faite de selles molles et blanchâtres, quelques vomissements et une légère déshydratation. A 16 mois, elle pèse 7 kg 100 et mesure 72 cm. L'enfant est hostile et apathique. Son abdomen est météorisé mais l'examen viscéral est normal. Le poids des selles oscille entre 40 et 250 gr par jour.

Examens complémentaires

- Numération = 4.200.000 GR

Hb = 8 g 10 %

- PL normale

- Culot urinaire stérile

- UIV normale

- Ionogramme normal

- Test de la sueur = 6 mEq/l de Cl^-

- Calcémie = 87 mg/l

- Cholestérol sanguin = 1 g 05 /l

- Protides sanguins = 73 g/l

Albumine = 40,5 g/l soit 56 %

α_1 = 5 g/l soit 6 %

α_2 = 9 g/l soit 12 %

β = 8 g/l soit 11,5 %

γ = 10,5 g/l soit 14,5 %

- Activité trypsique des selles = 1/200e

- Coproculture = Présence de colibacilles 125 B 15

- Examen parasitologique des selles = négatif

- Dosage pondéral des graisses fécales : 11 g 40 par 24 heures puis

3 g 36 par 24 heures.

- Hyperglycémie provoquée

0' = 0,43 g/l

30' = 0,45 g/l

60' = 0,43 g/l

90' = 0,43 g/l

120' = 0,43 g/l

- Test au Xylose

Le 15-X = 0,55 % dans les 5 premières heures

2,09 % en 8 heures

Le 23-X = 2,73 % en 5 heures

8,35 % en 8 heures

- EEG perturbé puis s'améliorant progressivement (cf page 38)

- Radio du poignet : ostéoporose nette

- Radio-cinéma du grêle = transit assez rapide : caecum atteint en 3 heures.

Importants troubles de la motricité intestinale avec images temporaires d'invagination. Dilution du produit opaque dans du liquide intestinal.

- Lavement baryté : normal en dehors d'une position haute du coeco-ascendant.

Evolution

Le 28 Décembre 1964, l'enfant est mis à un régime sans Gluten. La courbe de poids reste stationnaire pendant 1 mois. Les selles restent molles et toujours abondantes (100 à 300 g par jour). Mais 1 mois 1/2 après la mise au régime, l'appétit devient bon. Sa courbe de poids devient régulièrement ascendante. Les selles deviennent normales. L'enfant devient gaie.

Ultérieurement la courbe de poids continue à grimper et l'état digestif est satisfaisant. Un dosage pondéral des graisses fécales est effectué 7 mois après l'installation du régime, avant et après réintroduction de Gluten :

Avant prise de farine = 1,85 g de graisses par jour

Après prise de farine = 8 g de graisses par jour

L'enfant, remise au régime sans Gluten, va garder un excellent état

général. Un nouveau radiocinéma effectué en Juin 1966 est subnormal en dehors d'un segment d'hypertonie assez prolongé.

OBSERVATION N° 5 -

L'enfant DRI... Emmanuel est né le 25 Juin 1963 après une grossesse et un accouchement normaux. Son poids de naissance est de 3500 g. Aucun antécédent pathologique n'est à noter.

A l'âge de 3 mois, il pèse 5 kg. A 9 mois 1/2, il pèse 8 kg, mais à partir de cette date, le poids reste stationnaire et on note l'apparition d'une anorexie et de vomissements. A 16 mois, il pèse 8 kg 900, tandis que l'anorexie persiste aussi intense.

A 21 mois, il pèse 9,8 kg. Il a des selles abondantes et molles. On note une anémie hypochrome avec 10 g d'Hb pour 100 ml. L'étude des selles montre la présence de graisses neutres ++, d'acides gras +++ et de savons +++,.

L'enfant est alors hospitalisé du 29 Mars au 2 Avril 1965 à l'Hôpital Hérold. L'enfant est hypotrophique : 21 mois - 9 kg 800 - 81 cm. Ses selles sont abondantes, son ventre est un peu gros. L'examen viscéral est normal.

Examens complémentaires

- Numération - Formule sanguine

4.020.000 GR

7.200 GB

Hb = 8,7 g %

Polys 27 %

Lymphocytes 73 %

- Culot urinaire }
Compte d'Addis } normaux

- Urée sanguine = 0,32 g/l

- Protides sanguins = 67 g/l

Albumine = 72 %

α 1 = 2,5 %

α 2 = 11 %

β = 8 %

γ = 6,5 %

- Test de la sueur = 13 mEq/l de Cl^-

- Hyperglycémie provoquée

0 = 0,87 g/l

30 = 0,87 g/l

60 = 0,93 g/l

120 = 0,80 g/l

- Dosage pondéral des graisses fécales = 2,60 g par 24 heures

- Radio du poignet = Ostéoporose ~~mar~~quée. Retard de maturation osseuse.

- Transit baryté du grêle (cf. page 111) : Importants troubles de la motricité du grêle ayant fait discuter un obstacle mécanique.

Evolution

L'enfant est mis le 3-4-1965 à un régime sans Gluten. 1 mois 1/2 après, il a pris 1 kg. La stéatorrhée a disparu et les selles ont repris un aspect normal. Un radiocinéma du grêle montre à nouveau d'importants signes d'hypermotricité, faisant évoquer fortement un obstacle mécanique. L'intervention décidée est effectuée le 17-6-1965 : elle montre qu'il s'agit en fait d'anomalies motrices fonctionnelles. La biopsie jéjunale effectuée à cette occasion montre une muqueuse jéjunale sensiblement normale. Les villosités sont cependant un peu massives et courtes mais le chorion n'est le siège d'aucune infiltration cellulaire exagérée. Un transit baryté du grêle effectué le 28 Juin 1966 est subnormal avec une motricité encore un peu accrue. Sous régime sans Gluten, l'évolution ultérieure va continuer à être satisfaisante.

OBSERVATION N° 6 -

Enfant SMA... Nagica.

Rapportée au chapitre "Signes cliniques révélateurs de l'affection" aux formes avec anorexie isolée, page 39 .

OBSERVATION N° 7 -

Enfant GAR... Frédéric.

Rapportée au chapitre "Signes cliniques révélateurs de l'affection" aux formes simulant un mégacolon, page 52 .

OBSERVATION N° 8 -

L'enfant CAR... Denisio est né le 14 Octobre 1966 après une grossesse et un accouchement normaux. Son poids de naissance est de 3kg040. La farine a été introduite dans son alimentation à l'âge de 1 mois. Jusqu'à l'âge de 5 mois environ, sa croissance pondérale est pratiquement normale. Ainsi il pèse à :

1 mois = 3610 g

2 mois = 4630 g

5 mois = 5640 g

6 mois = 6310 g

Puis progressivement apparaissent des vomissements et une stagnation pondérale vers l'âge de 7 mois. Les selles, par contre, ont un aspect et un volume normaux. Il est hospitalisé à cet âge à l'hôpital de Montmorency où l'on note :

. 4.190.000 GR avec 80 % d'Hb à la numération.

- . Coproculture négative
- . Activité trypsique positive au 1/10^e
- . Calcémie = 95 mg/l
- . Cholestérol = 1,10 g/l
- . Radio pulmonaire normale
- . Radio du poignet = Léger retard d'ossification des noyaux osseux

Devant la persistance de la stagnation pondérale, l'enfant est hospitalisé à l'hôpital Hérold du 4 Novembre 1967 au 3 Janvier 1968. On note l'existence d'une hypotrophie marquée avec fonte musculaire : à 13 mois, il pèse 6 kg 900 et mesure 70 cm. L'enfant est très hypotonique ; il a un aspect triste et pleurard, mais son développement psychique semble normal. Il émet des selles abondantes molles et fétides. Son abdomen est ballonné.

Examens complémentaires

- Numération - Formule sanguine

4.560.000 GR	10.000 GB
Hb = 7 g 80 %	Polys 58 %
Hypochromie +++	Lympho 42 %

- Culot urinaire normal

- Test de la sueur = 6 mEq Cl⁻/l

- Dosage pondéral des graisses fécales

= 1 g 55 par jour en moyenne (1er dosage)

= 3 g 15 par jour en moyenne (2e dosage)

- Cholestérol sanguin = 1 g 90/l

Lipémie = 4,75 g/l

- Thrombotest = 60 %

- Protides sanguins = 67 g/l

Albumine = 37,5 g/l soit 56 %

α₁ = 3,35 g/l soit 5 %

α₂ = 7,40 g/l soit 11 %

$$\beta = 10,05 \text{ g/l soit } 15 \%$$

$$\gamma = 8,70 \text{ g/l soit } 13 \%$$

- Hyperglycémie provoquée par voie orale :

$$0 = 0,85 \text{ g } ^{\circ}/_{\circ\circ}$$

$$30 = 0,90 \text{ g } ^{\circ}/_{\circ\circ}$$

$$60 = 1 \text{ g } ^{\circ}/_{\circ\circ}$$

$$90 = 1,05 \text{ g } ^{\circ}/_{\circ\circ}$$

$$120 = 1,10 \text{ g } ^{\circ}/_{\circ\circ}$$

- Test au D-Xylose = 8,5 % éliminé dans les urines

- Transit baryté du grêle :

His jéjunaux très épais. Floculation de la baryte dans le jéjunum et l'iléon. Transit de durée normale (4 heures). L'aspect est celui d'une insuffisance fonctionnelle du grêle.

- Lavement baryté : Dolichosigmoïde - Coecum recurvatum.

- Biopsie intestinale : aspect de duodénite atrophique avec atrophie villositaire totale en certains points de la surface, partielle en d'autres. Présence d'assez nombreux ponts intervillositaires. Epithélium de surface altéré. Infiltration cellulaire du chorion.

Evolution

Un traitement par le Jectofer (Fer injectable) est d'abord entrepris. On voit alors l'anémie hypochrome se réparer puisque le 16 Décembre 1967, le taux d'Hémoglobine est à 12 g 60 %. Avec un régime normal, la courbe de poids s'élève de façon peu importante (400 g en 1 mois) **et reste oscillante.** Par ailleurs, les images du transit baryté du grêle persistent inchangées.

Le 27 Décembre 1967, un régime sans Gluten est institué. On observe alors une transformation de l'état général et de l'éveil psycho-moteur. Par ailleurs, le poids s'élève progressivement : prise de poids de 3 kg en 5 mois. Après 5 mois de régime le Gluten peut être réintroduit dans l'alimentation sans incident.

OBSERVATION N° 9 -

L'enfant SAI... Gilles est né le 6 Novembre 1966 après une grossesse et un accouchement normaux. Son poids de naissance est de 3 kg 570. La première bouillie est introduite dans son alimentation à 3 mois 1/2. Jusqu'à l'âge de 1 an, son développement staturo-pondéral est normal : ainsi à 5 mois, il pèse 6 kg 900 et à 1 an 8 kg 880. A partir de Décembre 1967, soit à l'âge de 13 mois, s'installe prgressivement une anorexie tenace. L'enfant devient grognon. Surtout la courbe de poids plafonne : à 14 mois il pèse 9 kg 940. A 15 mois 8 kg 920 - à 20 mois 8 kg 660. Les selles par ailleurs deviennent volumineuses, pâteuses et très nauséabondes, avec quelques débâcles diarrhéiques intermittentes.

Vers le 15 Juillet 1967, l'enfant est hospitalisé à l'hôpital Hérold devant cette anorexie et cette hypotrophie persistantes. On note alors une insuffisance staturo-pondérale nette : à 20 mois il pèse 8 kg 800 et mesure 73 cm. Le pannicule adipeux a presque disparu. Il existe une importante hypotonie musculaire mais l'enfant est éveillé et actif. Par ailleurs, les selles sont molles, grisâtres et très fétides pesant entre 100 et 150 g par jour. L'abdomen est fortement ballonné.

Examens complémentaires

- Numération - Formule sanguine

4.010.000 GR

15.600 GE

Hb = 10 g %

Polys = 69 %

Lympho = 31 %

- Culot urinaire stérile

- Calcémie = 89 mg/l

Urée sanguine = 0,45 g/l

- Test de la sueur = 12 mEq Cl⁻/l

- Protides sanguins = 62 g/l

Albumine = 36 g/l soit 58 %

α_1 = 3 g/l soit 4,5 %

α_2 = 11 g/l soit 17,5 %

β = 7,5 g/l soit 12,5 %

γ = 4,5 g/l soit 7,5 %

- Hyperglycémie provoquée

0 = 0,57 g/l

30 = 0,83 g/l

60 = 1,04 g/l

90 = 0,90 g/l

120 = 0,84 g/l

- Test au Xylose = 3,5 % éliminé en 5 heures

- Dosage pondéral des graisses fécales = 1,79 g par jour en moyenne

- Test au lipiodol = 5,6 % d'iode excrété

- Radio bassin et poignet = ostéoporose marquée

- UIV normale

- Transit baryté du grêle : Plissement jéjunal épais. Hyperkinésie du grêle avec images d'invagination. Dilution de la baryte dans du liquide intestinal. Au total, aspect de grêle fonctionnel.

- Lavement baryté : cadre colique normal en dehors d'un cœcum recurvatum

- Biopsie intestinale : atrophie villositaire subtotale.

Evolution

L'enfant est mis le 6 Août 1968 sous régime sans Gluten. En 5 semaines, il prend 1kg 610. La courbe pondérale et l'état général restent ensuite satisfaisants avec le régime. Le Gluten n'a pas été jusqu'à maintenant réintroduit.

OBSERVATION N° 10 -

L'enfant ZUC... Isabelle est née le 23 Janvier 1967 après une grossesse et un accouchement normaux. Son poids de naissance est de 3 kg 350. La farine est introduite dans son alimentation à l'âge de 2 mois 1/2. Jusqu'à 6 mois, elle a une excellente courbe de poids puisqu'elle pèse alors 7 kg 800. De 6 à 8 mois, apparaît une anorexie marquée tandis que la courbe de poids reste stationnaire.

A partir de l'âge de 8 mois, les selles deviennent abondantes, pâteuses et nauséabondes par périodes puis redeviennent normales pendant 1 semaine environ et ainsi de suite. Apparaissent également une anorexie accompagnée de rares vomissements et une perte de poids de 1 kg en 3 mois. Par ailleurs, l'abdomen devient progressivement météorisé. Devant l'apparition de ces troubles, l'enfant est hospitalisée le 19 Décembre 1967 à l'hôpital Hérold. On note alors une hypotrophie nette : A 11 mois, elle pèse 6 kg 600 et mesure 71 cm. Les selles oscillent entre 40 et 100 grammes par jour. L'abdomen est très volumineux. Enfin l'enfant est triste.

Examens complémentaires

- Numération formule sanguine

4.500.000 GR	9600 GB
Hb = 12 g 30 %	Polys 25 %
	Lympho 75 %

- Culot urinaire stérile

- Test de la sueur = 7 mEq de Cl^- /l

- Ionogramme normal

- Cholestérol sanguin = 1,65 g/l

Lipémie 4,50 g/l

- Calcémie = 100 mg/l

Phosphorémie = 55 mg/l

Phosphatases alcalines = 8 U.B.

- Calciurie = 5 mg/kg/jour

- Protides sanguins = 76 g/l

Albumine = 37 g/l soit 48,5 %

$\alpha 1$ = 3,5 g/l soit 4,5 %

$\alpha 2$ = 11,5 g/l soit 15,5 %

β = 8 g/l soit 10,5 %

γ = 16 g/l soit 21 %

- Immuno-électrophorèse = subnormale : Augmentation de la γ A et légère diminution de la γ M.

- Crase sanguine :

Prothrombine = 80 % Accélération = 60 %

Proconvertine - F. Stuart = 48 %

- Hyperglycémie provoquée

Le 3-1-68

0 = 0,67 g/l

30 = 0,67 g/l

60 = 0,62 g/l

120 = 0,77 g/l

Lc 19-1-68

0,65 g/l

0,61 g/l

0,77 g/l

0,54 g/l

- Test au Xylose = 5 % éliminé en 5 heures

- Dosage pondéral des graisses fécales = 1 g 92 par jour en moyenne

- Radio poignet = ostéoporose assez marquée

- Transit baryté du grêle = Dilution - concentration dans les anses jéjunales distales et dans l'iléon. Quelques anses iléales un peu hypotoniques.

Transit de durée normale.

- Lavement baryté = cadre colique normal

- UIV normale

- Biopsie intestinale = Atrophie villositaire totale avec jéjunite interstitielle subaiguë.

Evolution

Le 24 Janvier 1968, l'enfant est mise à un régime sans Gluten. En 2 mois, elle prend 1 kg 100 et son aspect devient eutrophique. Les 4 mois suivants, elle prend plus de 2 kg et à 18 mois elle pèse 10 kg 100. Depuis lors le régime sans Gluten est poursuivi avec un état général satisfaisant.

OBSERVATION N° 11 -

L'enfant BAB... Jean-Pierre est né le 16 Février 1967 après une grossesse normale et un accouchement long mais sans incident. Son poids de naissance est de 3 kg 240. A l'âge de 34 jours, la farine est introduite dans son alimentation. Sa courbe de poids est normale jusqu'à 4 mois 1/2 ; à cette date survient un épisode de vomissements avec léger fléchissement de la courbe de poids. A 5 mois, les vomissements, qui avaient cessé, réapparaissent accompagnés de diarrhée. Il maigrit de 530 g en 15 jours. Huit jours après, la diarrhée s'accroît, nécessitant son hospitalisation à l'Hôpital Hérold. A son entrée, on note une hypotrophie importante avec pâleur, absence de pannicule adipeux mais pas de signes de déshydratation : à 5 mois et 8 j. il pèse 5 kg 200. Les selles sont nombreuses et décolorées, son abdomen ballonné. Enfin l'enfant est triste et grognon.

Examens complémentaires

- Numération - Formule sanguine

4.890.000 GR	12.400 GB
Hb = 11 g 40 %	Polys 40 %
	Lympho 60 %

- Culot urinaire normal

- Test de la sueur = 10 mEq de Cl^- /l

- Ionogramme sanguin normal

- Calcémie = 91 mg/l

- Protides sanguins = 67 g/l

Albumine = 44,5 g/l soit 66,5 %

α_1 = 3 g/l - 4,5 %

α_2 = 8 g/l - 12 %

β = 6 g/l - 9 %

γ = 5,5 g/l - 8 %

- Coproculture = négative

- Examen chimique des selles

. Activité trypsique = attaque au 1/300e

. Graisses neutres = +++

. Acides gras = ++++

- Dosage pondéral des graisses fécales = 4 g par jour en moyenne

- Test au lipiodol = pas d'élimination d'iode dans les urines

- Hyperglycémie provoquée

0' = 0,70 g/l

30' = 0,65 g/l

60' = 0,95 g/l

90' = 0,60 g/l

120' = 0,75 g/l

- Test au Xylose = 0,8 % en 5 heures

= 8 % en 9 heures

- Radio du poignet normale

- Transit baryté du grêle : Aspect segmenté du jéjunum. Fragmentation de l'index baryté - Transit de durée normale

- Lavement baryté = Méga-dolichocolon modéré avec présence d'un cœcum mobile.

Evolution

Lors de l'hospitalisation, survient une diarrhée profuse avec déshydratation qui nécessite une perfusion veineuse pendant 7 jours. Le 14 août 1967, l'enfant est mis au régime sans Gluten. Sa courbe de poids reste stationnaire pendant 1 mois alors que les selles prennent une consistance et un aspect satisfaisant. Un 2^e épisode de déshydratation dûe à une diarrhée à Colibacilles 111 B4 nécessite à nouveau une réhydratation veineuse pendant 5 jours. Puis toujours sous régime sans Gluten on observe une prise de poids de 800 g en 15 jours. La courbe pondérale va ensuite régulièrement progresser. A 9 mois il pèse 7 kg 600. A 13 mois : 9 kg 650. A 17 mois : 10 kg 600. La prise de farine et de gâteaux entraîne l'apparition de selles molles. Aussi le régime sans Gluten est-il poursuivi.

OBSERVATION N° 12 -

Enfant DEN... Sophie.

Rapportée au chapitre "Signes cliniques révélateurs de l'affection" aux formes avec anorexie isolée, page 39..

OBSERVATION N° 13 -

L'enfant ROL... Pierre est né le 19 Octobre 1967 après une grossesse et un accouchement normaux. Son poids de naissance est de 4 kg 030. La farine est introduite dans son alimentation à l'âge de 2 mois.

A 3 mois l'enfant fait une otite. A partir de ce moment, on note une anorexie et des vomissements mais pas de diarrhée. Le poids reste stationnaire.

A 5 mois il pèse 5870 g. A 8 mois : 7280 g. A cet âge de 8 mois,

apparaît une diarrhée avec anorexie et vomissements, qui récidive 1 mois après. En 1 mois, l'enfant perd 1 kg. Il est alors hospitalisé à l'hôpital Herold.

A son entrée on note une hypotrophie notable : à 9 mois il pèse 6 kg 500 ; il est pâle, a un aspect triste et geignard. Son abdomen est ballonné. Les selles sont fréquentes et liquides.

Examens complémentaires

- Numération - Formule sanguine

4.100.000 GR	14.400 GB
Hb = 9 g 20 %	Polys 56 %
	Lymphos 44 %

- Ionogramme normal

- Protides sanguins = 44 g/l

- Calcémie = 100 mg/l

- Culot urinaire stérile

- Test de la sueur = 1,5 mEq de Cl^- /l

- Coproculture = négative

- Examen chimique des selles

Activité trypsique = attaque au 1/1000e

Graisses neutres $^+$

Acides gras $^+$

- Dosage pondéral des graisses fécales = 0,59 g par jour en moyenne

- Radio squelette = ostéoporose modérée

- Transit baryté du grêle : Durée normale. Plissement jéjunal grossier. Dilatation jéjunale avec alternance de zones hypo et hypertoniques. Dilution du produit de contraste. Au total image typique de grêle fonctionnel.

- Lavement baryté = Cadre colique normal

- Biopsie intestinale = Atrophie villositaire subtotale et glandulaire.

Evolution

L'enfant pèse 6 kg 500 à l'entrée. Il est mis le 19-7-1968 au régime sans Gluten. Rapidement son comportement se modifie et devient plus gai. Les selles redeviennent normales. Surtout sa courbe de poids d'abord stagnante va grimper progressivement : en 3 semaines, il prend 800 g. Ultérieurement, le régime sans Gluten est poursuivi, le poids progresse normalement ; l'enfant est eutrophique mais le ventre reste gros.

OBSERVATION N° 14 -

Enfant FET... Hachemi

Rapportée au chapitre "Signes cliniques révélateurs de l'affection" aux formes avec hypotrophie isolée, page 48..

OBSERVATION N° 15 -

L'enfant PAW... Philippe est né le 22 Juin 1962, après une grossesse et un accouchement normaux. Son poids de naissance est de 4 kg 200. L'âge d'introduction des farines dans l'alimentation se situe vers 4 mois environ.

Jusqu'à 6 mois, la courbe pondérale est régulièrement croissante. Il pèse alors 9 kg 700. A l'âge de 6 mois, il présente une rhinobronchite traitée par antibiotiques ; à cette date apparaît une perte d'appétit particulièrement nette. A 9 mois, il ne pèse plus que 8 kg 400 tandis que l'anorexie persiste aussi tenace. A ce moment survient une crise convulsive d'étiologie non précisée. Peu après l'enfant contracte une coqueluche authentique, tandis que son poids va rester stationnaire pendant 2 mois aux environs de 7 kg 200.

Du 15 Mai 1963 (c'est-à-dire à l'âge 11 mois) au 15 Août 1963, l'enfant est hospitalisé à l'hôpital de Dijon pour une otite purulente bilatérale paracentésée, suivie d'une antrotomie bilatérale pour mastoïdite. Anorexie et stagnation pondérale vont persister. En Février 1964, l'enfant pèse 11 kg 800. En Mars 1964, tandis que l'anorexie s'accroît, apparaissent des selles pâteuses, abondantes et fétides, qui deviennent liquides en Avril.

A la mi-Avril 1964, survient une crise convulsive. L'enfant est alors hospitalisé le 17 Avril 1964 à l'hôpital Hérold. On note alors une hypotrophie nette: à 22 mois il pèse 9 kg 200 et mesure 80 cm. Les selles sont pâteuses, malodorantes et très abondantes pesant 320 grammes en moyenne par jour. L'abdomen est fortement distendu. Enfin l'enfant est triste, apathique et adynamique. On note en outre un signe de Chwostek et une pigmentation des mains et des pieds.

Examens complémentaires

- Numération - Formule sanguine

4.200.000 GR	10.400 GB
Hb = 4,95 g %	Polys 57 %
	Lymphos 43 %

- Ionogramme normal en dehors d'une kaliémie à 3,1 mEq/l

- Calcémie = 56 mg/l

Phosphorémie = 30 mg/l

Phosphatases = 18 U.B.

- Cholestérol sanguin = 1 g/l

Lipémie = 3,55 g/l

- Protides sanguins = 51 g/l

Albumine = 35,7 g/l soit 70 %

α₁ = 1,5 g/l - 3 %

α_2	=	5,6 g/l	soit 11 %
β	=	4,6 g/l	- 9 %
γ	=	3,6 g/l	- 7 %

- Immuno-électrophorèse = Diminution des β_2 A globulines
- Test de la sueur = 11,7 mEq/l de Cl^-
- Examen parasitologique des selles négatif
- Dosage pondéral des graisses fécales = 20 gr. par jour en moyenne
- Hyperglycémie provoquée

0 = 0,55 g/l

30 = 0,65 g/l

60 = 0,60 g/l

90 = 0,55 g/l

120 = 0,50 g/l

- Test au Xylose = 3,9 % éliminé en 5 heures
9,15 % éliminé en 9 heures
- Radiographies du squelette : Association d'une ostéoporose nette et de signes discrets de rachitisme.
- Radiocinéma du grêle : Plissement jéjunal épais. Dilution de la baryte.
Zones d'hypotonie et d'hypertonie. Aspect typique de "grêle fonctionnel"
- Lavement baryté = normal en dehors d'un bas-fond coecal haut situé.

Evolution

Pendant les 5 premiers jours de l'hospitalisation, l'état général de l'enfant reste très précaire, son poids passant de 9 kg 500 à 8 kg 500 . Une réhydratation par voie veineuse est entreprise, tandis qu'on répare l'hypocalcémie par du calcium intra veineux et l'anémie par 2 transfusions. Le 23 Avril 1964, un régime sans Gluten et sans lait est entrepris. L'enfant devient plus actif et plus gai. La courbe de poids reste stationnaire pendant

1 mois puis devient ascendante. Mais les selles restent toujours abondantes entre 250 à 300 grammes par jour avec parfois des débauches lors de l'ingestion de biscuits. Les désordres biologiques se corrigent progressivement. Deux mois après l'institution du régime sans Gluten, la stéatorrhée est à 2 g 08 par jour et le test au Xylose à 30 %. L'hyperglycémie provoquée est normale.

Ultérieurement la courbe de poids continue à progresser ; 3 mois après le début du régime, l'enfant a pris 2 kg 500. L'enfant est à nouveau hospitalisé du 9 au 26 Septembre 1964 pour bilan. L'état clinique est satisfaisant en dehors d'un météorisme abdominal persistant. Il ne persiste qu'une stéatorrhée à 5,70 g. Il est à nouveau hospitalisé du 15 au 27 octobre 1965 : à 3 ans 5 mois, il pèse 16 kg. L'état clinique est toujours excellent. Le bilan biologique est normal. La stéatorrhée est à 1,90 g par jour.

Il est hospitalisé pour la 4^e fois du 24 août au 10 Octobre 1966. A 4 ans il pèse 17 kg 600. La stéatorrhée est à 2,62 g par jour ; la Xylosurie est à 22 % en 9 heures. L'hyperglycémie provoquée est normale. Le transit baryté du grêle montre qu'il persiste quelques signes de grêle fonctionnel : fragmentation de la baryte - "scattering effect" - plissement jéjunal hypertrophié. Un essai de réintroduction du Gluten entraîne une réapparition de certains signes : le poids des selles s'élève entre 130 et 380 g par jour ; la stéatorrhée s'élève à 4,10 g par jour par contre la Xylosurie est à 40 %. L'enfant est alors remis au régime sans Gluten qui sera poursuivi ultérieurement. Les selles redeviennent normales et la stéatorrhée retombe à 1 g par jour.

OBSERVATION N° 16 -

L'enfant ZEK... Meriem est née le 16 Février 1964 après un accouchement normal.

Elle a présenté de nombreux épisodes diarrhéiques dont cinq ont nécessité une hospitalisation. Le 30 Juillet 1966, elle est hospitalisée à l'hôpital Hérold pour une diarrhée depuis 3 jours, faite de selles liquides et fétides. A cette occasion on est frappé par l'aspect hypotrophique de l'enfant : à 2 ans 1/2 elle pèse 10 kg 600 et mesure 82 cm. Son abdomen est météorisé. Elle est triste et très hypotonique. Ses selles oscillent entre 50 et 370 g par jour.

Examens complémentaires

- Numération - Formule sanguine

4.915.000 GR

7.000 GB

Hb = 10 g 20

Polys 71 %

Lymphos 29 %

- Fer sérique = 60 γ pour 100 ml

- Ionogramme normal

- Calcémie = 90 mg/l

Phosphorémie = 51 mg/l

Phosphatases = 9 UB

- Protides sanguins = 67 g/l

Albumine = 41,5 g/l soit 62 %

α 1 = 2,5 g/l - 3,5 %

α 2 = 8,5 g/l - 13 %

β = 7,5 g/l - 11,5 %

γ = 7 g/l - 10 %

- Cholestérol sanguin = 1,50 g/l

Lipémie = 5 g/l

- Test de la sueur = 42 mEq de Cl^- /l

- Coproculture négative

- Recherche de parasites dans les selles = négative

- Examen chimique des selles

Activité trypsique = attaque au 1/10e

Graisses +++

- Dosage pondéral des graisses fécales = 0,42 g par jour en moyenne

- Radio du squelette = ostéoporose nette

Evolution

Le 12 Août 1966, l'enfant est mise au régime sans Gluten. Son comportement devient enjoué. Les selles, qui restent encore abondantes quelques temps, s'améliorent progressivement. En 1 mois, l'enfant prend 600 g ; puis la courbe de poids progresse régulièrement ; le 30 décembre 1966, elle pèse 13 kg 200, mais ne suit plus de régime à partir de cette date.

Elle est hospitalisée pour la seconde fois du 1er au 13 Août 1968 pour une infection urinaire à Colibacilles rapidement guérie par antibiothérapie. Elle pèse alors, à 4 ans 1/2, 14 kg. Il existe une anémie hypochrome avec 9 g 20 d'Hémoglobine et une sidérémie à 44,5 % pour 100 ml.

Une 3e hospitalisation a lieu du 25 Novembre au 23 Décembre 1968, car plusieurs épisodes de diarrhée se sont succédés. A 4 ans 9 mois, elle pèse 14 kg 800. Son abdomen est ballonné. Divers examens complémentaires montrent :

- une anémie avec 3.810.000 GR et 10 g 70 d'Hémoglobine. Le fer sérique est à 66 % pour 100 ml.

- Test d'Owren = 5 %

Prothrombine = 50 %

Proconvertine = 55 %

Accélérine = 65 %

- Calcémie = 97 mg/l

- Examen parasitologique des selles = Présence de rares kystes de Lamblia

- Examen chimique des selles

. Activité trypsique = attaque au 1/500e

Acides gras +++

Graisses neutres +++

- Dosage pondéral des graisses fécales = 5 g 50 par jour

- Test au lipiodol = absence de toute élimination urinaire d'iode

- Hyperglycémie provoquée

0 = 1,47 g/l

30 = 1,08 g/l

60 = 0,93 g/l

120 = 1,20 g/l

- Test au Xylose = 3,3 % éliminé en 5 heures

10 % en 8 heures

- Transit baryté du grêle : Plissement jéjunal hypertrophié et irrégulier. Anomalies du tonus et de la motricité du grêle. Segmentation de la baryte. Alternance d'anses hypo et hypertoniques. Floculation de la baryte. Aspect typique de grêle fonctionnel.

- Biopsie Intestinale : Atrophie villositaire subtotale avec inflammation subaiguë du chorion.

L'enfant est remise à un régime sans Gluten le 20 Décembre 1968, mais ce régime est mal suivi et l'amélioration n'est pas très satisfaisante, contrairement à la lère hospitalisation.

CONCLUSIONS

A l'occasion de 16 observations, nous avons tenté de faire une étude d'ensemble de l'intolérance au Gluten chez l'enfant (obligatoirement incomplète en raison de l'importance du sujet) ; nous nous sommes attachés principalement à l'analyse détaillée de la symptomatologie clinique et nous avons passé en revue les différents moyens d'investigation en insistant sur leur valeur, leurs limites et leurs possibilités de réalisation pratique.

Au début de ce travail nous avons fait un rappel chronologique des différentes étapes parcourues dans le démantèlement des syndromes coeliaques et des importants progrès réalisés depuis 1950, date à laquelle le rôle déterminant du Gluten dans la maladie coeliaque a été mis en évidence par l'école Hollandaise. Avant d'aborder le sujet proprement dit, il nous a semblé utile de préciser un certain nombre de définitions pour éviter toute confusion dans les termes et de proposer une classification pratique des différentes malabsorptions intestinales de l'enfant. En particulier, un même tableau clinique peut être réalisé par la maladie coeliaque, maladie du Gluten primitive et définitive et par un certain nombre d'états, secondaires à des affections variées parmi lesquelles il faut mentionner des parasitoses intestinales, des traitements antibiotiques prolongés, certaines anomalies anatomiques du grêle (malrotation).

Nous avons revu ensuite le détail de l'intolérance au Gluten en nous appuyant sur les résultats observés dans nos 16 cas.

L'anamnèse fournit peu d'éléments intéressants, seule l'incidence familiale parfois notée suggère dans certains cas une transmission génétique dont le mécanisme est encore mal élucidé.

L'étude de la symptomatologie initiale nous a permis de constater la fréquence actuelle de plus en plus grande des formes précoces survenant avant 6 mois et le caractère atténué ou trompeur revêtu par l'affection à son début. Les différents signes cliniques de cette phase ont été analysés minutieusement car leur meilleure connaissance doit permettre de dépister plus tôt une maladie dont le diagnostic est souvent retardé par rapport au début vrai.

En effet très souvent (3/4 de nos cas), l'intolérance au Gluten se révèle par un syndrome coeliaque classique d'intensité variable. Dans un tableau clinique habituellement riche, certains éléments dont la valeur diagnostique est grande méritent d'être mis en exergue ; ainsi accordera-t-on une particulière attention :

- au poids quotidien des selles qui dépasse toujours 2 % du poids du corps
- à l'hypotrophie avec véritable "cassure" de la courbe pondérale sans retard statural
- aux troubles caractériels.

En outre l'intolérance au Gluten peut être monosymptomatique, réalisant de multiples formes trompeuses et mal connues du clinicien. Ainsi :

- Une anorexie isolée représente l'un des pièges les plus difficiles à éviter car elle est presque toujours attribuée à une anorexie psychogène.
- Une hypotrophie sans signe accompagnateur ne doit pas faire incriminer trop vite de mauvaises conditions sociales.
- Une constipation opiniâtre peut simuler un mégacolon congénital.

- Un épisode infectieux peut révéler l'intolérance au Gluten et lui faire écran pendant quelque temps.

Quel que soit son mode de présentation, l'intolérance au Gluten réalise une malabsorption globale et massive qui a des conséquences nutritionnelles et métaboliques multiples. L'anémie hypochrome ferriprive est constante. Ostéoporose, et parfois rachitisme et hypocalcémie témoignent de la carence en calcium et en vitamine D. A l'origine de l'hypoprotidémie fréquente, portant surtout sur albumine et gamma-globulines, on a pu mettre en évidence entre autres un mécanisme particulièrement original, la déperdition intestinale de protéines plasmatiques. Enfin lipides sanguins, métabolisme hydro-électrolytique et crase sanguine peuvent être concernés.

Les aspects multiples sous lesquels l'intolérance au Gluten se présente en rendent parfois le diagnostic difficile mais différents examens vont permettre de juger la capacité réduite de l'absorption intestinale. Deux tests simples et pratiques sont particulièrement fidèles :

- d'une part, le dosage pondéral des graisses fécales éliminées en 24 heures (sur 3 jours) qui montre une stéatorrhée supérieure à 4 grammes.
- d'autre part, le test au D-Xylose qui donne des taux d'élimination urinaire bas, inférieurs à 10 % de la dose ingérée.

Quant au test au lipiodol et à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, ils ne sont pas spécifiques, sont d'interprétation difficile et n'ont qu'une valeur d'appoint.

Le transit baryté du grêle va objectiver des images caractéristiques de "grêle fonctionnel". Sa facilité d'exécution et la constance de ses résultats en font un des examens courants les plus utiles pour le diagnostic et la surveillance de la maladie.

Enfin la biopsie intestinale par voie orale met en évidence des anomalies muqueuses constantes : l'atrophie villositaire subtotale ou partielle. Elle représente une méthode fidèle de plus en plus indispensable au diagnostic. En définitive la preuve de la nature exacte de la maladie va être formellement donnée par le test thérapeutique c'est-à-dire l'amélioration des troubles grâce au régime sans Gluten.

Deux problèmes annexes ont été évoqués :

- les anomalies anatomiques du grêle qui peuvent être responsables d'un syndrome de malabsorption et exceptionnellement d'une intolérance au Gluten passagère;
- l'intolérance aux disaccharides et au lait de vache induite par l'intolérance au Gluten.

Enfin, après avoir rappelé les modalités pratiques et l'extrême rigueur du régime sans Gluten, nous avons suivi l'évolution immédiate de l'affection, presque toujours favorable, rarement entrecoupée d'incidents. Le pronostic à distance de l'intolérance au Gluten pose un problème fondamental, celui de la réintroduction du Gluten. Si certains cas paraissent secondaires et transitoires et tolèrent le Gluten après quelques années, à l'inverse d'autres formes ont une évolution prolongée voire indéfinie faisant envisager le maintien à vie du régime sans Gluten.

Vu, le Président de Thèse

Professeur A. ROSSIER

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Robert MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALIZON M. -

Traitement diététique des maladies coeliaques dues à l'intolérance au gluten.

Vie Médicale, 1963, 44, 1637-1640.

2 - ANDERSEN D.M. et DI SANT'AGNESE P.A. -

Idiopathic celiac disease.

1) Mode of Onset and Diagnosis

2) Course and Prognosis.

Pediatrics 1953, 11, 207-237.

3 - ANDERSON C.M., TOWNLEY R.R.W., FREEMAN M. et JOHANSEN P. -

Unusual causes of steatorrhea in infancy and childhood.

Medical Journal of Australia 1961, 2, n° 16, 617-622.

4 - ANDERSON C., TOWNLEY R.R., MESSER M., HUBBARD L. -

Further observations hip of wheat gluten to coeliac disease.

Proced. Royal Society of Medicine 1962, 55, 983-985.

5 - ANDERSON C.M. -

Intestinal Malabsorption in childhood - A review.

Arch. Dis. Childhood 1966, 41, 571-596.

6 - ANDERSON C.M., BURKE V., MESSER M. et KERRY K.R. -

Sugar intolerance and coeliac disease.

Lancet 1966, II, 1322.

7 - ANDERSON C.M. et LANGFORD R.F. -

Bacterial content of small intestine in health, in coeliac disease, and in fibrocystic disease of pancreas.

Brit. Med. Journal 1958, 1, 803.

II

8 - ANDERSON C.M. -

Histological changes in the duodenal mucosa in coeliac disease, reversibility during treatment with a wheat gluten free diet.

Arch. Dis. Childh. 1960, 35, 419.

9 - ANDERSON C.M. et TOWNLEY R.R.W. -

The effects of a gluten-free diet on intestinal histology in coeliac disease.

Ciba Foundation Groupe n° 14. On Intestinal Biopsy 39.

10 - ARDITI E. et PONZONE A. -

Gluten intolerance and hypoproteinemia.

Minerva Pediat., 1966, 18, 124-126.

11 - ARTHUR A.B., CLAYTON B.E., COTTOM D.G., SEAKINS J.W.T. et PLATT J.W. -

Importance of disaccharide intolerance in the treatment of coeliac disease.

Lancet 1966, 1, 172-174.

12 - ARTHUR A.B. -

Intestinal disaccharidase deficiency in children with coeliac disease.

Arch. Dis. Child., 1966, 41, 519-524.

13 - ASTLEY R. et J.M. FRENCH -

The small intestine pattern in normal children and in coeliac disease. Its relationship to the nature of the opaque medium.

Brit. J. Radiol. 1951, 24, 321-330.

14 - AUSTAD W.I., CORNES J.S., GOUCH K.R., Mc CARTHY C.F. et READ A.E. -

Steatorrhea and malignant lymphoma. The relationship of malignant tumors of lymphoid tissue and celiac disease.

Amer. J. Dig. Dis. 1967, 12, n° 5, 475-490.

15 - BADENOCH J. et CALENDER S.T. -

Effect of corticosteroids and gluten free diet on absorption of iron in idiopathic steatorrhea and celiac disease.

Lancet 1960, 192.

16 - BARRETT G.M. -

Coeliac disease and malignant change.
Lancet 1964, 1, 723.

17 - BAYES B.J. et HAMILTON J.R. -

Blind loop syndrome in children. Malabsorption secondary to intestinal stasis.
Arch. Dis. Childhood 1969, 44, 76-81.

18 - BAYLES T.M., KAPELOWITZ R.F., SHELLEY W.M., BALLINGER W.F. et HENDRIX T.R. -

Intestinal ulceration : a complication of celiac disease.
New Engl. J. Med. 1967, 276, n° 18, 996-1002.

19 - BARBERO G.J., KIM IN CHIN et DAVIS J. -

Duodenal motility patterns in infants and children.
Pediatrics 1958, 22, n° 6, 1054-1063.

20 - BENSON G.D., KOWLESSAR O.D. et SLEISINGER M.H. -

Adult celiac disease with emphasis upon response to the gluten-free diet.
Medicine (Baltimore) 1964, 43, 1, 40.

21 - BERGER E., FRENDENBERG E. -

Is celiac disease caused by allergy to gliadin ?
Schweizerische Medizinische Wochenschrift 1963, 93, 549-553.

22 - BERGER H. et RUCKLI A. -

Formes frustes der coeliakie.
Int. Z. Vitaminforsch 1964, 34, n° 1, 56-66.

23 - BERIO A., VINOLA G., LAMEDICA G.M. -

Disaccharidase activity of the duodenal mucosa in gluten intolerance, in pancreatic cystic fibrosis and in malnutrition.
Minerva Pediat. 1966, 18, 695-698.

24 - BERNARD R., COIGNET J., MARIANI R. et TROUILLOUD M. -

Détection des formes précoces d'intolérance à la gliadine : à propos de 10 cas chez des enfants âgés de moins de 6 mois.
Pédiatrie 1963, 18, 657-664.

25 - BERNARD R. -

L'intolérance à la gliadine chez l'enfant. Ses manifestations initiales.
Sa diététique.

Guigoz Sci. Rev. 1963, 62, 7-12.

26 - BERNARD R., COIGNET J. et MARIANI R. -

Aspects évolutifs du syndrome coeliaque de l'enfant (à propos de 35 observations).

Marseille Med. 1965, 102, 85-89.

27 - BERNARD R. et MARIANI R. -

Maladie coeliaque : aspects actuels.

Journal Médecine Montpellier 1968, n° 10, 462-464.

28 - BERNIER J.J., LEQUINTREC Y., VIDON N. et LAMBLING A. -

Absorption du sodium (Na 24) par l'intestin grêle normal et pathologique.

Path. et Biol. 1961, 9, 1753-1759.

29 - BERNIER J.J. et POLONOVSKI Cl -

La malabsorption.

Concours Médical 1969, 91, n° 5, 788-797.

30 - BISERTE G. et K. HAN -

Peptides résiduels de l'hydrolyse enzymatique de la gliadine du blé.

Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 1965, 47, 597-610.

31 - BISHOP R.F. et ANDERSON C.M. -

The bacterial flora of the stomach and small intestine in children with intestinal obstruction.

Arch. Dis. Childhood 1960, 35, 487.

32 - BLACK J.A. -

Possible factors in the incidence of coeliac disease.

Acta Pediat. (Stockholm) 1964, 53, 109-116.

33 - BLATTNER R.J. -

Folic acid deficiency in children with celiac disease.

J. Pediat. 1963, 63, 344-346.

34 - BOOTH C.C. -

Classification of malabsorption syndrome.

British Journal of Radiology - London - 1960, 33, n° 388, 201-211.

35 - BOOTH C.C., STEWART J.S., HOLMES R. et BRACKENBURY W. -

Dissecting microscope appearances of intestinal mucosa.

Intestinal Biopsy (Ciba Foundation Groupe d'Etudes n° 14) 2-19.

36 - BOOTH C.C., HANNA S., BABOURIS et I. Mc INTYRE -

Incidence of hypomagnesaemia in intestinal malabsorption.

Brit. Med. J. 1963, 2, 141-144.

37 - BORGHHERESI S. -

Celiac disease. Recent acquisitions and report of three cases

Rivista di Clinica. Pediatrica 1962, 69, 329-367

38 - BRANDBORG L.L., RUBIN C.E. et QUINTON W.E. -

A multipurpose instrument for suction biopsy of the esophagus, stomach, small bowel and colon.

Gastroenterology 1959, 37, 1-16.

39 - BROCK J.F. -

Malabsorption syndromes.

Recent Advances in human nutrition 1961, 33-35.

40 - BRAUNSTEIN H.D., HAEFFNER L.J. et KOWLESSAR O.D. -

The significance of gelatin tolerance in malabsorption states.

Gastroenterology 1966, 50, 621-630.

41 - BRUSSELAARS -

Contribution à l'étude de la maladie coeliaque de l'enfant.

Thèse Paris 1965 n° 908.

42 - BUTTEWORTH C.E. Jr, PEREZ-SANTIAGO E., MARTINEZ DE JESUS J. et SANTINI R. -

Studies on the oral and parenteral administration of D(+) Xylose.

New England Journal of Medicine 1959, 261, n° 4, 157-164.

- 43 - CAMERON A.H., ASTLEY R., HALLOWELL M., RAWSON A.B., MILLER C.G.,
FRENCH J.M. et HUBBLE D.V. -

Duodeno-jejunal biopsy in the investigation of children with coeliac disease.

Quart. J. Med. 1962, 31, 125-140.

- 44 - CAMERON A.H. et ASTLEY R. -

Peroral duodeno-jejunal biopsy in children.

Prog. Pediat. Radiol. (Karger - Basel) 1969, 2, 233-255.

- 45 - CAREDDU P., CEVINI G., CHIUMELLO G. et VIGORELLI L. -

L'enteropatia essudativa nella malattia celiaca. Effetti della dieta priva di glutine.

Minerva Pediatrica 1963, 15, n° 3-4, 38-42.

- 46 - CAREDDU P., BARDARE M., CHIUMELLO G. -

Present views on the coeliac syndrome. Review of the literature and clinical content with particular regard to results of some functional tests.

Minerva Pediat. 1965, 17, 1045-1059.

- 47 - CARTER C., SHELDON W. et WALKER C. -

The inheritance of coeliac disease.

Ann. Hum. Genet. 1959, 23, 266-278.

- 48 - CATTAN R. et Coll. -

Etude du métabolisme des graisses dans les affections de l'intestin grêle par les isotopes radio-actifs.

Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1960, 76, n° 7-8, 251-256.

- 49 - CERF M. -

Classification des états de malabsorption d'origine intestinale.

Vie Méd. 1966, 47, 743-752.

- 50 - CHANARIN I. et BENNETT M.C. -

Absorption of folic acid and D-Xylose as tests of small intestinal function.

Brit. Med. J. 1962, 1, 985-989.

- 51 - CHANARIN I., ANDERSON B.B. et MOLLIN D.L. -
The absorption of folic acid.
Brit. J. Haemat. 1958, 4, 156-166.
- 52 - CHIUMELLO G., CEVINI G., CAREDDU P. -
Altered gastro-intestinal permeability to I131 labeled polyvinyl-
pyrrolidone in some childhood disease conditions.
Minerva Pediat. 1962, 14, 836-838.
- 53 - CHRISPIN A.R. -
Radiological examination of the small intestine in children.
Prog. Pediat. Radiol. 1969, 2, 211-232 (Karger-Basel).
- 54 - CHRISTIANSEN P.A., KIRSNER J.B. et ABLAZA J. -
D-Xylose and its use in the diagnosis of malabsorptive states.
American Journal of medicine 1959, 27, n° 3, 443-453.
- 55 - CLARK P.A. -
The use of the D-Xylose excretion test in children.
Gut. 1962, 3, 333-335.
- 56 - CLEMENT R. -
Diarrhées chroniques ni infectieuses ni parasitaires dans l'enfance.
Presse Médicale 1968, 76, 671-672.
- 57 - CLIFTON J.A. -
Intestinal Absorption and Malabsorption.
Journal of the American Dietetic association (Baltimore) 1961,
39, n° 5, 449-454.
- 58 - **Coeliac disease.**
Lancet 1966, 2, 786-787.
- 59 - COLLINS J.R. et ISSELBACHER K.J. -
The occurrence of severe small intestinal mucosal damage in conditions
other than celiac disease. Report of two cases.
Gastroenterology 1965, 49, 425-432.

VIII

- 60 - COOKE W.T., FONE D.J., COX E.V., MEYNELL M.J. et GADDIE R. -
Adult coeliac disease.
Gut. 1963, 4, 279-291.
- 61 - CORTNER J.A. -
Giardiasis, a cause of celiac syndrome.
Amer. J. Dis. Childh. 1959, 98, 311.
- 62 - COTTE J., A. CHARRAT, COLLOMBEL C., PADIS L. -
Le test de charge en Xylose dans l'exploration fonctionnelle de l'intestin grêle en pédiatrie.
Pédiatrie, 1963, 18, 873-880.
- 63 - CREAMER B. -
Variations in small intestinal villous shape and mucosal dynamics
Brit. Med. J. 1964, 2a, 1371-1373.
- 64 - CREAMER B. -
Small intestinal mucosal dynamics and the environment.
Brit. Med. J. 1964, 2b, 1373-1375.
- 60 - CROSBY W.H. -
Small intestinal studies : methods for obtaining intra-luminal contents and intestinal mucosa - A review.
Am. J. Dig. Dis. 1963, 8, 2-11.
- 66 - CROSBY W.H. et KUGLER H.W. -
Intraluminal biopsy of the small intestine. The intestinal biopsy capsule.
Amer. J. Dig. Dis. 1957, 2, 236-241.
- 67 - DAHLQVIST A. -
Method for assay of intestinal disaccharidases.
Analyt. Biochem. 1964, 7, 18.
- 68 - DALOUS A. -
Maladie coeliaque.
Vie Médicale 1963, 44, 1469-1477.

- 69 - DAVIDSON M., BURNSTINE R.C., KUGLER M.C. et BAUER C.H. -
Malabsorption defect induced by ingestion of beta-lactoglobulin.
J. Pediat. 1965, 66, 545-554.
- 70 - DAVIDSON M. et R. WASSERMAN -
The irritable colon of childhood (chronic nonspecific diarrhea syndrome)
J. Pediat. 1966, 69, 1027-1038.
- 71 - DAVIS A.E. -
A reliable and quick method of using the Crosby intestinal biopsy capsule.
Med. J. Aust. 1963, 2, 355-356.
- 72 - DELAITRE R. -
Régime de l'intolérance au Gluten.
Médecine infantile 1965, 72, 191-192.
- 73 - DIAZ BIBILLO I. -
Cinco preguntas sobre síndrome de malabsorción intestinal.
Revista del Hospital de Niños (Buenos-Aires) 1960, 2, n° 7, 237-240.
- 74 - DI CAGNO L. et RAVETTO F. -
Acute ataxia in the course of the celiac syndrome. Illustration of a case.
Minerva Pediat. 1966, 18, 753-754.
- 75 - DICKE W.K. -
Coeliakie. Een onderzoek naar de Nadelige Invloed van sommige
Graansoorten op de Lyder aan coeliakie.
Thèse Utrecht 1950.
- 76 - DICKE W.K., WEIJERS H.A. et Van de KAMER J.H. -
Coeliac Disease. II - The presence in wheat of a factor having a deleterious
effect in cases of coeliac disease.
Acta Paediat. 1953, 42, 34-42.
- 77 - DI SANT'AGNESE P.A. -
Idiopathic celiac disease: course and prognosis.
Pediatrics 1953, 11, 224-236.

- 78 - DI SANT'AGNESE P.A. et JAMES W.O. -
The celiac syndrome (malabsorption) in pediatrics : classification,
differential diagnosis, principles of dietary management.
J.A.M.A. 1962, 180, 308-316.
- 79 - DOBBINS W.O. et RUBIN C.E. -
Studies of the rectal mucosa in celiac sprue.
Gastroenterology, 1964, 47, 471-479.
- 80 - DONIACH I. et SHINER M. -
Histopathology of the stomach in pernicious anaemia and jejunum
in steatorrhea.
British Journal of Radiology (London) 1960, 33, n° 388, 238-242.
- 81 - DOOREN L.J., Van GELDEREN M.H. et VINK C.L.J. -
Exsudative enteropathy.
Acta Paediatrica (Uppsala) 1961, 50, n° 3, 249-262.
- 82 - DORMANDY K.M., WATERS A.H., MOLLIN D.L. -
Folic acid deficiency in coeliac disease.
Lancet, 1963, 1, 632-635.
- 83 - DURAND P. -
Intolérance congénitale au lactose.
Journal Médecine Montpellier, 1969, 1, 8-9.
- 84 - EMANUEL B., LIEBERMAN A.D. -
Electroencephalogram changes in celiac disease.
J. Pediat. 1963, 62, 435-437.
- 85 - FALLSTROM S.P., WINBERG J. et ANDERSEN H.J. -
Cow's milk induced malabsorption as a precursor of gluten intolerance.
Acta Paediat. Scand. 1965, 54, 101-115.
- 86 - FARRANT P.C. -
Steatorrhea.
Nurs. Times 1963, 59, 1404-1405.

- 87 - FARRIAUX J.P., MONCKE M., ADAM E., DUPONT A., et FONTAINE G. -
La biopsie orale chez l'enfant (technique et résultats).
Pédiatrie 1968, 23, n° 2, 169-185.
- 88 - FERRARA A. et FONTANA V.J. -
Celiac disease and anorexia nervosa.
New York J. Med. 1966, 66, 1000-1005.
- 89 - FERGUSON A., WATSON W.C., MAXWELL J.D. et FELL G.S. -
Alkaline phosphate levels in normal and diseased small bowel.
Gut. 1968, 9, 96-98.
- 90 - FERRIER P., HAMPAL A. et BAUMGART C. -
Evaluation du test au D-Xylose chez l'enfant normal.
Helv. Paediat. Acta. 1963, 18, n° 3, 203-207.
- 91 - FINKELSTEIN J.D. -
Malabsorption.
The medical Clinics of North America, 1968, 52, n° 6, 1339-1354.
- 92 - FLEMING W.H., AVERY G.B., MORGAN R.I., et CONE T.E. -
Gastrointestinal malabsorption associated with cystinuria. Report of
a case in a negro.
Pediatrics. 1963, 32, 358-370.
- 92 - FORDTRAN J.S., RECTOR F.C., LOCKLEAR T.W. et EWTON M.F. -
Water and solute movement in the small intestine of patients with sprue.
J. Clin. Invest. 1967, 46, 287-298.
- 94 - FORTIER-BEAULIEU M., FREZAL et REY J. -
Modifications radiologiques de l'intestin grêle au cours des maladies
coeliaques de l'enfant.
Ann. Radiol. (Paris) 1964, 7, 422-428.
- 95 - FORTIER-BEAULIEU M. -
La radiologie du grêle chez l'enfant.
Société française d'Electroradiologie Médicale. Journées Nationales
Oct. 1968.
- 96 - FRANCOIS R., MOREAU P., LADREY J.P. et Mme RUITON-UGHENGO -
Intolérance au saccharose.
Journal de Médecine de Montpellier 1969, 1, 1-7.

- 97 - FRASER I.D., Mc CARTHY C.F. et READ A.E. -
Howell-Jolly bodies in idiopathic steatorrhea.
J. Clin. Path. 1966, 19, 190-192.
- 98 - FRAZER A.C., FLETCHER R.F., ROSS C.A.C., SHAW B., SAMMOUS H.G.
et SCHNEIDER R. -
Gluten - Induced enteropathy - The effect of partially digested gluten.
Lancet - London - 1959, 2, n° 7097, 252-255.
- 99 - FRAZER A.C. -
Pathogenetic concepts of the malabsorption syndrome.
Gastroenterology - Baltimore - 1960, 38, n° 3, 389-398.
- 100 - FRAZER A.C. -
The present state of knowledge on the celiac syndrome.
J. Pediat. 1960, 57, 262.
- 101 - FRESLON - BINET MIREILLE -
Contribution à l'étude de l'intolérance au gluten.
Thèse F.M. Paris 1958, n° 175.
- 102 - FRIC P., LOJDA Z. et POKORNA M. -
Lactate dehydrogenase isozymes in jejunal biopsies of children with celiac disease.
J. Pediat. 1966, 68, 813-814.
- 103 - FRIEDMAN M. et HARE P.J. -
Gluten-sensitive enteropathy and eczema.
Lancet 1965, 1, 521-524.
- 104 - FREZAL J., REY J., JARLIER H. et LAMY M. -
L'excrétion de l'acide forimmunoglutamique (FIGLU) chez l'enfant normal et dans les stéatorrhées dues à un trouble de l'absorption intestinale.
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol. 1964, 9, 38-48.
- 105 - GEE S. -
On the coeliac affection.
St.Bart. Hosp. Rep. 1888, 24, 17-20.

106 - GEORGE W.K., CHAMBLESS W.S. -

Tetany associated with simultaneous hypomagnesemia and hypocalcemia in patient with celiac disease.

Texas J. Med. 1962, 58, 812-814.

107 - Gluten enteropathy.

Nutr. Rev. 1963, 21, 300-301.

108 - GOLDMAN A.S., Van FOSSAN D.D. et BAIRD E.E. -

Magnesium deficiency in celiac disease.

Pediatrics 1962, 29, 948-952.

109 - GONZALEZ C., STEEGER A. -

Celiac syndrome et celiac disease I,

Revista chilena de Pediatria 1963, 34, 147-152.

110 - GONZALEZ C., PACHECO J., STEEGER A. -

Celiac disease. Radiology. Laboratory tests and histopathology II.

Revista Chilena de Pediatria 1963, 34, 239-244.

111 - GRENET P., LESTRADET H., DUGAS M., MOENIBUS C. DE, MARTIN G.,
PAILLERETS G. de -

Occlusion chronique de l'intestin grêle et intolérance au gluten transitoire.

Arch. Franç. de Pédiatrie, 1963, 20, n° 2, 246-251.

112 - GRENET P., VALAYER J. et BADOUAL J. -

Vomissements par anomalies organiques de l'estomac et du duodénum chez le nourrisson.

R. Praticien 1969, XIX, n° 1, 27-44.

113 - GROSS R.E. -

The surgery of infancy and childhood.

1 vol. W.B. Saunders et Cie Philadelphie et Londres 1955.

114 - GRUTTNER R. -

Biochemical and clinical studies on the pathogenesis and diagnosis of celiac disease.

Z. Kinderheilk 1963, 88, I - 413-421 II - 422-430. III - 431-437

115 - GRUTTNER R. -

Treatment of celiac disease.

Deutsch Med. Wschr. 1965, 90, 1262-1263.

116 - GRYBASKI J.D., THAYER W.R., GABRIELSON I.W. et SPIRO H.M. -

Disacchariduria in gastro intestinal disease.

Gastroenterology 1963, 45, 633-637.

117 - HAAS S.V. -

Celiac disease.

New York J. Med. 1963, 63, 1346-1350.

118 - HADORN B., SHMERLING D.H. et BLACKERT R. -

The D-Xylose resorption test.

Helv. Paediat. Acta. 1964, 19, 496-505.

119 - HAMBRAEUS L. et HEVESY G. de -

Cystinuria in Sweden VIII. A case of coeliac disease associated with cystine - lysinuria.

Acta Pediat. (Stockholm) 1964, 53, 213-220.

120 - HEATON F.W. et FOURMAN P. -

Magnesium deficiency and hypocalcaemia in intestinal malabsorption.

Lancet 1965, 2, 50-52.

121 - HEDBERG C.A., MELNYK C.S. et JOHNSON C.F. -

Gluten enteropathy appearing after gastric surgery.

Gastroenterology 1966, 50, 796-804.

122 - HEINER D.C., LAHEY M.E., WILSON J.F., GERRARD J.W., SHWACHMAN H. et KHAW K.T. -

Precipitins to antigens of wheat and cow's milk in celiac disease.

J. Pediat. 1962, 61, 813-830.

123 - HELGE H. -

Vitamin B12 deficiency following ileal resection.

Monatsschrift fur Kinderherlkunde 1963, 111, 131-138.

- 124 - HENDRIX T.R. et YARDLEY J.H. -
Changes in jejunal epithelium during treatment of celiac disease with
gluten free diet.
Gastroenterology 1964, 46, 203-206.
- 125 - HIDE D.W. et BURMAN D. -
An infant with both cystic fibrosis and coeliac disease.
Arch. Dis. Childh. 1969, 44, 533-535.
- 126 - HINDLE W. et CREAMER B. -
Significance of a flat small intestinal mucosa.
Brit. Med. J. 1965, 2b, 455-458.
Clinical picture accompanying a flat small intestinal mucosa
Brit. Med. J. 1965, 2b, 458-459.
- 127 - HOBBS J.R. et HEPNER G.W. -
Deficiency of gamma-M globulin in celiac disease.
Lancet 1968, 1, 217-220.
- 128 - HOFFMAN H.N., WOLLAECER E.E. et GREENBERG E. -
Discordance for non tropical sprue (adult celiac disease) in a mono-
zygotic twin pair.
Gastroenterology 1966, 51, 36-42.
- 129 - HOLLANDER F. et HORROWITZ M.I. -
Serum proteins in gastric mucus and other secretions. Implication
in relation to the protein-losing enteropathies.
Gastroenterology. Baltimore 1962, 43, n° 1, 75-83.
- 130 - HOLMES R., OB'HOURLIHANE D. et BOOTH C.C. -
Dissecting microscope appearances of jejunal biopsy specimens
from patients with idiopathic steatorrhea.
1961, 1, 81-83.
- 131 - HOOFT C. , Van HAUWAERT J., de LAEY P. et ADRIAENSSENS K. -
Malabsorption after total gastrectomy in childhood.
Helv. Paediat. Acta 1963, 18, 502-517.

132 - HOURIHANE D.OB' -

The pathology of malabsorption states.
Recent Advances in pathology 1966, 320-347.

133 - HUBBLE D. -

Diagnosis and management of coeliac disease in childhood.
Brit. Med. J. 1963II 5359, 701-706.

134 - HUBBLE D. et LITTLEJOHN S. -

The D-Xylose excretion test in celiac disease in childhood.
Arch. Dis. Child. 1963, 38, 475-480.

135 - HUNTER F.M. et PREVATT A.L. -

Diagnostic methods in intestinal malabsorption.
The Amer. Journal of the Medical Sci. (Philadelphia) 1958, 236,
n° 1, 81-100.

136 - HUNTER J.L., JOHNSTONE J.M. et KEMP J.H. -

An evaluation of the lipiodol test for the detection of steatorrhea.
Arch. Dis. Child. 1967, 42, 97-99.

137 - INGOMAR C.J., MULLERTZ S. et TERSLEV E. -

Chronic diarrhoeas in infancy and childhood. I D-Xylose tolerance test.
Arch. Dis. Child. 1964, 39, 79-84.

138 - ISSELBACHER K.J. et SENIOR J.R. -

The intestinal absorption of carbohydrate and fat.
Gastroenterology 1964, 46, 287.

139 - JARNUM S. -

The ¹³¹I polyvinylpyrrolidone (¹³¹I - PVP) Test in gastrointestinal protein loss.
Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation Oslo.
1961, 13, n° 3, 447-461.

140 - JARNUM S. -

Fecal ¹³¹I output after intravenous injection of ¹³¹I labelled human serum albumin in normo and hypoproteinemic subjects.
Scandinavian Journal of clinical and laboratory Investigation (Oslo)
1961, 13, n° 3, 462-475.

141 - JARNUM S. -

Metabolism of infused albumin in protein-losing gastroenteropathy.
Acta Medica Scandinavica (Stockholm) 1962, 171, n° 5, 613-619.

142 - JEFFRIES G.H., HOLMAN H.R. et SLEISENGER M.H. -

Plasma proteins and the gastro-intestinal tract.
New England Journal of medicine. 1962, 266, n° 13, 652-660.

143 - JEFFRIES G.H., E. WESER et M.H. SLEISINGER -

Malabsorption.
Gastroenterology 1964, 46, 434-466.

144 - JEUNE M., HERMIER M. et CARRON R. -

Initial aspects of the diagnosis of gliadin intolerance. Findings of 42 cases.
Minerva Pediat. 1966, 18, 567-571.

145 - JONES W.O. et DI SANT'AGNESE P.A. -

Laboratory aids in the diagnosis of malabsorption in pediatrics.
I Lipiodol absorption in pediatrics. I. Lipiodol absorption as a simple test for steatorrhes. II. -Xylose absorption test.
J. Pediat. 1963, 62, 44-49, 50-56.

146 - JOS J., FREZAL J., REY J. et LAMY M. -

Etude biochimique de la muqueuse duodéno-jéjunale dans le maladie coeliaque.
Pediat. Res. 1967, 1, 27-38.

147 - JOS J., FREZAL J., REY J. et LAMY M. -

Histochemical localization of intestinal disaccharidases. Application to peroral biopsy specimens.
Nature (Londres) 1967, 213, 8516.

148 - JOSKE R.A., SHAMMA'A M.H. et DRUMMEY G.D. -

Intestinal malabsorption following temporary occlusion of superior mesenteric artery.
Amer. J. Med. 1958, 25, 449-455.

XVIII

- 149 - VAN DE KAMER J.H., TEN HUININK H.B. et WEIJERS H.A. -
Rapid method for the determination of fat in the feces.
J. Biol. Chem. 1949, 177, 347-355.
- 150 - VAN DE KAMER J.H. et WEIJERS H.A. -
Some experiments on the cause of the harmful effect of wheat
gliadin.
Acta Paed. 1955, 44, 465-469.
- 151 - KLEINBAUM H. -
The D-Xylose test in childhood. II.- Studies in children with gliadin
induced celiac syndrome.
Mschr. Kinderheilk 1965, 113, 642-645.
- 152 - KOWROWER G. -
Coeliac disease in childhood.
Brit. Med. J. 1963, 5363, 997.
- 153 - KOWLESSAR O.D. -
Abnormal tryptophan metabolism in patients with adult celiac disease
with evidence for deficiency of vitamin B6.
J. Clin. Invest. 1964, 43, 894-903.
- 154 - KOWLESSAR O.D. -
Effect of wheat proteins in celiac disease.
Gastroenterology 1967, 52, 893-897.
- 155 - KRABBENHOFT K.L. -
Radiologic aspects of the malabsorption syndrome.
American Journal of Roentgenology, Radium Therapy and nuclear
Medicine, 1960, 83, n° 5, 948-950.
- 156 - LAHEY M.E. -
Protein-losing enteropathy.
Pediatric Clinics of North America Philadelphia, 1962, 9, n° 3,
689-702.

- 157 - LAMY M., NEZELOF C., JOS J., FREZAL J., REY J. -

Biopsie de la muqueuse intestinale chez l'enfant. Premiers résultats d'une étude des syndromes de malabsorption.

Presse Médicale 1963, 71, 1267-1270.

- 158 - LAMY M., FREZAL J. et REY J. -

Deficiencia en acide folique dans les troubles d'absorption intestinale de l'enfant.

C.R. Acad. Sci. (Paris) 1963, 257, 3705-3706.

- 159 - LAMY M., FREZAL J. et REY J. -

Les stéatorrhées par troubles de l'absorption intestinale.

C.R. du XIX^e Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française, 161 (Exp. Scient. Franç. Paris 1963).

- 160 - LANZKOWSKY P., LLOYD E.A. et LAHEY M.E. -

The oral D-Xylose test in healthy infants and children. A micro-method of blood determination.

J.A.M.A. 1963, 186, 517-519.

- 161 - LANZKOWSKY P., WILSON J.F. et LAHEY M.E. -

Technique for peroral small intestinal biopsy in children.

J. Pediat. 1963, 63, 459-460.

- 162 - LAPLANE R., POLONOVSKI C., ETIENNE M., DEBRAY P., LODS J.C., PISSARRO B. -

Intolérance aux sucres à transfert intestinal actif. Son rapport avec l'intolérance au lactose et le syndrome coeliaque.

Arch. Franç. Pediatr., 1962, 19, n° 7, 895-944.

- 163 - LAWS J.W. et PITMAN R.G. -

The radiological investigation of malabsorption's syndromes.

British Journal of Radiology, 1960, 33, n° 388, 211-222.

- 164 - LAWS J. et NEALE G. -

Radiological diagnosis of disaccharidase deficiency.

Lancet 1966, 2, 139-143.

- 165 - LESTRADET H. -

La régulation de la glycémie.

La Revue de Médecine 1966, 13, 1-7.

- 166 - LESTRADET H., DESCHAMPS L. et BILLAUD L. -
L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie buccale chez l'enfant de 3 mois à 15 ans.
Arch. Franç. Ped. 1967, 24, 801-814.
- 167 - LIFSHITZ F. et HOLMAN G.H. -
Disaccharidase deficiencies with steatorrhea.
J. Pediat. 1964, 64, 34-44.
- 168 - LIFSHITZ F., KLOTZ A.P. et HOLMAN G.H. -
Intestinal disaccharidase deficiencies in gluten - sensitive enteropathy.
Amer. J. Dig. Dis. 1965, 10, 47-57.
- 169 - LIFSHITZ F. et HOLMAN G. -
Familial celiac disease with intestinal disaccharidase deficiencies.
Amer. J. Dig. Dis. 1966, 11, 377-388.
- 170 - LINAWEAVER WIE et VANNIX R.S. -
Malabsorption syndrome corrected by surgery.
J.A.M.A. 1965, 192, n° 13, 1160-1161.
- 171 - LORENZEN J., POCK, STEEN O.C. -
Gluten sensitive enteropathy and eczema.
Lancet 1965, 1, 766.
- 172 - LUBOS M.C., GERRARD J.W. et BUCHAN D.J. -
Disaccharidase activities in milk sensitive and celiac patients.
J. Pediat. 1967, 70, 325-331.
- 173 - MAC DONALD W.C., BRANDBORG L.L., FLICK A.L., TRIER J.S.,
et RUBIN C.E. -
Studies of celiac sprue. IV - The response of the whole length of the small bowel to a gluten free diet.
Gastroenterology 1964, 47, 573-589.
- 174 - MAC DONALD W.C., DOBBINS W.O. et RUBIN C.E. -
Studies of the familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestine.
New Engl. J. Med. 1965, 272, 448-456.

- 175 - Malabsorption syndromes : a symposium.
British Journal of Radiology 1960, 33, n° 388, 201-242.
- 176 - MALLET E., BONNENFANT F., BOUCHARD R., PROCHIANTZ A.
et CHOME J. -
Sténose chronique de l'intestin grêle chez un nourrisson d'un an .
Arch. Franç. de Péd. 1961, 18, n° 5, 633-636.
- 177 - MARSHAK R.M., WOLF B.S., COHEN N. et JANOWITZ H.D. -
Protein-losing disorders of the gastro-intestinal tract : roentgen
feactures.
Radiology 1961, 77, n° 6, 893-905.
- 178 - MARTIN E. et BORER F. -
Syndrome de malabsorption.
Rev. Med. Suisse Rom. 1964, 84, 516-561.
- 179 - MARTINEZ F., WEIDENSLAUFER A. -
Chronic diarrheas in preschool children (malabsorption syndrome).
I - Generalities and etiopathogenesis
II - Clinical study of 74 cases of celiac disease and syndromes
Revista chilena de Pediatria 1963, 34, 3-7, 8-28.
- 180 - MARTIN DU PAN R. et INFANTE F. -
Quelques études biologiques concernant l'intolérance aux farineux
chez l'enfant.
Internationale Zeitschrift fur vitaminforschung 1964, 34, N°1, 67-81
- 181 - Mc CARTHY C.F., FRASER I.D., EVANS K.T. et READ A.E. -
Lymphoreticular dysfunction in idiopathic steatorrhea.
Gut. 1966, 7, 140-148.
- 182 - Mc CRAE W.M. -
The D-Xylose absorption test in infancy.
Arch. Dis. Child. 1963, 38, 571-573.
- 183 - Mc CRAE W.M. et SWEET E.M. -
Radiology in diagnosis of coeliac disease.
Brit. Med. J. 1964, 2, 5402, 163-164.

- 184 - Mc CRAE W.M. et SWEET E.M. -

Diagnosis of osteoporosis in childhood.
Brit. J. Radiol. 1967, 40, 104-107.

- 185 - MESSER M. et HUBBARD L. -

Studies on the mechanism of the destruction of the toxic action of wheat gluten in celiac disease by crude papain.
Gut. 1964, 5, 295-303.

- 186 - MILHAUD G. et VESIN P. -

Calcium metabolism in man with calcium - 45 :
Nature London, 1961, 191, n° 4791, 872-874.

- 187 - MISK R., SCOBIE B.A. et SUMMERSKILL W.H.J. -

Excretion of fluid in malabsorption states.
The Lancet, London 1958, 2, n° 7043, 390-392.

- 188 - MOLLIN D.L. -

The haematological diagnosis of addisonian pernicious anaemia and the intestinal malabsorption syndrome.
British Journal of Radiology 1960, 33, n° 222-228.

- 189 - MONNET P. et GAUTHIER J. -

Lamblase de l'enfant - Coeliakie causée par lamblase.
Arch. Franç. Pédiatrie. 1964, 21, 224-230.

- 140 - MORTIMER P.E. , STEWART J.S., NORMAN A.P. et BOOTH C.C. -

Follow-up study of coeliac disease.
Brit. Med. J. 1968, 3, 7-9.

- 191 - MOUY A. -

Les syndromes de malabsorption. Maladie coeliaque et intolérance au Gluten.
Concours Médical, 1961, 35, n° 40, 4817-4822.

- 192 - NASSIM J.R., SAVILLE P.D., COOK P.B. and MULLIGAN L. -

The effects of vitamin D and gluten-free diet un idiopathic steatorrhea.
Quart. J. Med. 1959, 28, 141-162.

- 193 - NAVARRO J., REY F., POLONOVSKI C. et LAPLANE R. -
Acide folique sérique en pédiatrie.
Arch. Fr. de Pédiatrie 1968, 25, 19-29.
- 194 - NEIMANN N., PIERSON M. et MARCHAL C. -
Les entéropathies exsudatives dans l'enfance.
Cahiers du Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris, 1964,
n° 11, 742-748.
- 195 - NEIMANN N., DALAUT J.J. et MARCHAL C. -
Sténose duodénale, mésentère commun compliqué de volvulus,
stéatorrhée et hypoprotéïnémie.
Pédiatrie 1965, 20, n° 7, 827-832.
- 196 - NITSCH K. -
Celiaca and exudative protein-losing enteropathy (Gordon).
Mschr Kinderheilk 1965, 113, 443-446.
- 197 - NORDIN B.E.C. -
Effects of malabsorption syndrome on calcium metabolism.
Proceedings of the Royal Society of Medicine 1961, 54,
n° 6, 497-500.
- 198 - NORDIO S., LAMEDICA G.M., VIGNOLO L. et BERIO A. -
Six cases of lactose intolerance - Lactose intolerance and coeliac
disease. Disaccharidases activity in the intestinal mucosa ascer-
tained with the peroral biopsy.
Ann. Paediat. (Basel) 1965, 204, 3-23.
- 199 - NORDIO S. -
The so-called malabsorption syndrome - Celiac-sprue syndrome.
Minerva Pediat. 1966, 18, 540-566.
- 200 - OESTREICHER R., RICHTERICH R. et ROSSI E. -
The diagnosis value of Xylose tolerance tests in children.
Deutsch Med. Wschr. 1964, 89, 1111-1115.

201 - PADKULA H.A. -

Recent functional interpretation of intestinal morphology.
Federation Proceedings (Washington) 1962, 21, n° 6, 873-879

202 - PARFITT A.M. -

The semantics of steatorrhea.
Med. J. Aust. 1965, 1, 112-114.

203 - PARKINS R.A. -

Protein-losing enteropathy in the sprue syndrome.
Lancet 1960, 2 n° 7165, 1366-1368.

204 - PAULLEY J.W. -

Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhea; jejunal and lymph node biopsies.
Brit. Med. J. 1954, 2, 1318-1321.

205 - PAULLEY J.W. -

Jejunal mucosa in idiopathic steatorrhea.
Lancet 1959, 2, n° 7104, 646-648.

206 - PELIKAN L. -

Rickets in celiac disease.
Cesk. Pediat. 1967, 22, 913-916.

207 - PELLERIN D. -

Sténoses duodénales par anomalies péritonéales.
Journées Pédiatriques 1960, 115-122 (Paris - Impr. E. Lanord).

208 - PERELMAN R. -

Intolérance au Gluten.
Concours Médical 1965, 87, 4545-4553.

209 - PEQUIGNOT G. -

Indications et application du régime sans gluten.
Revue du Praticien 1963, 13, 989-994.

210 - PIPER D.W. -

The malabsorption syndrome.

The medical Journal of Australia 1958, 2, n° 8, 252-254.

211 - PITTMAN F.E. et POLLITT R.J. -

Studies of jejunal mucosa digestion of peptic - Tryptic digests of wheat protein in coeliac disease.

Gut. 1966, 7, 368-371.

212 - PLAINFOSSE B., INIGUEZ M., HALPERN B. et SERINGE P. -

Tolérance au Gluten d'apparition tardive. Etude clinique biologique et immunologique.

Ann. Pédiat. (Paris) 1964, 11, 93-98.

213 - POKORNA M., SOUREK J. et SVEJCAR J. -

Significance of precipitins against gliadin in the serum of children with coeliac disease.

Helv. Paediat. Acta. 1963, 18, 393-397.

214 - POLONOVSKI C. et GOMBAULT P. -

Valeur du test au D-Xylose en pédiatrie.

Sem. des Hôp. Paris, Ann. de Pédiat., 1962, 38, n° 7 1/2, 418/102 - 427/111.

215 - POLONOVSKI C. -

Le syndrome coeliaque de l'enfant.

Rev. Prat. 1965, 15, 557-575.

216 - POLONOVSKI C. et J. -

Physiologie et exploration de la digestion et absorption intestinale chez l'enfant.

XIX^e Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française 1963.

217 - POLONOVSKI C. et NAVARRO J. -

Epreuve d'hyperfolicémie provoquée comme test d'absorption intestinale en pédiatrie.

J. Parisiennes de Pédiatrie (Flammarion) 1968, 159-166.

218 - PRADER A., SEMENZA G. et AURICCHIO S. -

Intestinal absorption and malabsorption of disaccharides.
Schweiz Med. Wschr. 1963, 93, 1272-1279.

219 - PRANDI F. -

Enanismo intestinal.
Progresos de Pediatría y puericultura (Barcelona) 1960, 3, n° 2,
241-256.

220 - RAFFENSPERGER E.C. -

Hyperthyroidism and steatorrhea in an adolescent. Report of a case.
Amer. J. Dig. Dis. 1967, 12, 646-652.

221 - RAJAN K.T. -

The oral glucose tolerance test in tropical malabsorption syndrome.
Brit. Med. 1961, n° 5218, 29-31.

222 - RENAULT H., LEMONNIER A., JACQUIER C. et TROUPEL S. -

Exploration du métabolisme des lipides et des protides dans les
affections de l'intestin grêle.
Sem. Hôp. Paris, 1959, 35, n° 51, 2953-2959.

223 - RENAULT H. -

Epreuve couplée à la trioléine I 131 et à l'acide oléique Br82.
1) Intérêt de la méthode - Technique. Interprétation des résultats
2) Résultats dans les pancréatites et les affections de l'intestin grêle.
Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris,
1961, 77, n° 7-8, 244-247, 247-251.

224 - RODRIGUEZ SANCHEZ A. -

Clinical contribution to the celiac syndrome.
Revista Espanola de Pediatría 1962, 18, 507-514.

225 - ROTEM Y. et CZERNIAK P. -

Gastro-intestinal protein leakage in celiac disease as studied by labeled
PVP.
Amer. J. Dis. Childh. 1964, 107, 58-66.

- 226 - ROUSSEL A., VITIELLO J. et MAESTRAGGI P. -
Dénutrition sévère avec infantilisme guérie par le régime sans gluten.
Pédiatrie 1964, 19, 512-514.
- 227 - ROY C., LALANDE J., FREZAL J., REY J., LAMY M. et HALPERN B. -
Etude immunologique de la maladie coeliaque (à propos de 38 cas).
Path. Biol. 1967, 15, 384-390.
- 228 - ROYER P. -
Hypoprotéïnémie chronique idiopathique portant sur les fractions
albumine et gammaglobulines liée à une intolérance au gluten.
Ann. Pediat. (Sem. Hôp. Paris) 1960, 36, 231-235.
- 229 - RUBIN C.E., BRANDBORG L.L., PHELPS P.C. and TAYLOR H.C. Jr -
Studies of celiac disease.
I - The apparent identical and specific nature of the duodenal and
proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue.
Gastroenterology 1960, 38, 28-49.
- 230 - RUBIN C.E., BRANDBORG L.L., MURRAY C.V., STEINLER R.,
HOWRY C. and VOLWILER W. -
Studies of celiac disease.
II - The apparent irreversibility of the proximal intestinal pathology
in celiac disease.
Gastroenterology 1960, 38, 517-532.
- 231 - RUBIN C.E. -
Malabsorption : celiac sprue.
Ann. Rev. Med. 1961, 12, 39-54.
- 232 - RUBIN C.E., FLICK A.L., PHELPS P., PARMENTIER C. and VAN NEIL S. -
Studies of celiac sprue.
III - The effect of repeated wheat instillation into the proximal ileum
of patients on a gluten free diet.
Gastroenterology 1962, 43, 621-641.
- 233 - RUBIN C.E. and DOBBINS W.O. -
Peroral biopsy of the small intestine. A review of its diagnostic usefulness
Gastroenterology 1965, 49, 676-697.

234 - SAKULA J. et SHINER M. -

Coeliac disease with atrophy of the small intestinal mucosa.
Lancet 1957, II, 876-877.

235 - SALAZAR DE SOUSA J. et CELSA DE CARVALHO -

La biopsie intestinale chez l'enfant.

1) Technique et résultats.

Pédiatrie 1968, 23, n° 7, 753-762.

236 - SALAZAR DE SOUSA, CUNHA A. et GOMES P.C. -

La biopsie intestinale chez l'enfant.

2) Aspects au microscope de dissection.

Pédiatrie 1968, 23, n° 8, 895-908.

237 - SALAZAR DE SOUZA et CUNHA A. -

La biopsie intestinale chez l'enfant.

3) Etudes de microscopie optique.

Pédiatrie 1969, 23, n° 1, 29-41.

238 - SALAZAR DE SOUSA C. et NUNES J.M.T. -

La biopsie intestinale chez l'enfant.

4) Les disaccharidases intestinales.

Pédiatrie 1969, 23, n° 3, 249-256.

239 - SALEM S.N. -

Small intestinal biopsy.

Lancet 1965, I, 674-675.

240 - SALET -

La maladie coeliaque.

Concours Médical 1964, 86, 1509-1514.

241 - SAMLOFF I.M., DAVIS J.S. et SCHENK E.A. -

A clinical and histochemical study of celiac disease before and during gluten-free diet.

Gastroenterology 1965, 48, 155-172.

242 - SAMLOFF I.M. et SCHENK E.A. -

Coeliac disease and multiple jejunal diverticulosis.

Amer. J. Dig. Dis. 1967, 12, 189-197.

- 243 - SCHENK E.A., SAMLOFF I.M. et KLIPSTEIN F.A. -
Morphologic characteristics of jejunal biopsy in celiac disease and tropical sprue.
Amer. J. Path. 1965, 47, 765-781.
- 244 - SEPULVEDA H., EMPARANZA E., BRUNSER O., MENEGHELLO J., et MIGNANO A. -
Malabsorption syndrome in the child.
Pediatría (Santiago) 1962, 5, 351-362.
- 245 - SEWELL P., COOKE W.T., COX E.V. et MEYNELL M.J. -
Milk intolerance in gastrointestinal disorders.
Lancet 1963, II, 1132-1135.
- 246 - SHAW R.S. et MAYNARD E.P. -
Acute and chronic thrombosis of mesenteric arteries associated with malabsorption. Report of 2 cases successfully treated by thromboendarterectomy.
New Engl. J. Med. 1958, 258, 874-878.
- 247 - SHELDON W. -
Coeliac disease.
Pediatrics 1959, 23, 132-145.
- 248 - SHELDON W. et TEMPANY E. -
Small intestine peroral biopsy in coeliac children.
Gut. 1966, 7, 481-489.
- 249 - SHELDON W. -
Maladie coeliaque. Sans gluten à vie ?
Cité par Concours médical. 1969, 91, n° 27, 5719.
- 250 - SHINER M. -
Duodénal biopsy. Jejunal biopsy tube.
Lancet 1956, 1 : a) 17-19 b) 85.
- 251 - SHINER M. -
Coeliac disease. Histopathological findings in the small intestinal mucosa studies by a peroral biopsy technique.
Gut. 1960, 1, 48-54.

- 252 - SHINER M. and BIRBECK M.S. -

The microvilli of the small intestinal surface epithelium in coeliac disease and in idiopathic steatorrhea.

Gut. 1961, 2, 227-234.

- 253 - SHMERLING D.H., AURICCHIO S., RUBINO A., HADORN B. et PRADER A. -

Secondary deficiency intestinal disaccharidases in celiac disease. Quantitative determination of the enzymatic activity and clinical diagnosis.

Helv. Paediat. Acta, 1964, 19, 507-527.

- 254 - SODERLUND S. -

Anomalies of midgut rotation and fixation.

Acta Paediatrica (Uppsala) 1962, 51, (suppl.) 135, 225-238.

- 255 - SROTCZYNSKA M. et ZAREBA J. -

Anemia combined with acanthocytosis in the course of celiac disease.

Pediatrics Polska 1964, 39, 1097-1101.

- 256 - STRICKLER G.B. et BURKE E.C. -

External calcium and phosphorus balances. A comparative study of renal disease and the celiac syndrome.

Amer. J. Dis. Child. 1963, 106, 154-160.

- 257 - SYMBAS P.N., PUAYN F.A. et SCOTT H.W. -

Malabsorption syndrome secondary to jejunal stenosis and incomplete rotation of the colon.

Ann. Surg. 1964, 159, 574-580.

- 258 - The celiac syndrome in pediatrics.

Nutrition Reviews 1963, 21, 195-198.

- 259 - TOMASZEWSKI L. et ZALEWSKI T. -

Evaluation of some load tests in determining digestion and absorption in children.

Pediatrics Polska. 1963, 38, 689-699.

- 260 - TOWNLEY R.R., CASS M.H. and ANDERSON C.M. -

Small intestinal mucosal patterns of coeliac disease and idiopathic steatorrhea seen in other situations.

Gut. 1964, 5, 51-55.

- 261 - TOWNLEY R.R.W., KHAW K.T. et SHWACHMAN H. -

Quantitative assay of disaccharidase activities of small intestinal mucosal biopsy specimens in infancy and childhood.

Pediatrics 1965, 36, 911-921.

- 262 - TOWNLEY R.R.W. and Charlotte ANDERSON M. -

Coeliac disease. A review Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde 1967, 1-44.

- 263 - TRIER J.S. et RUBIN C.E. -

Electron microscopy of the small intestine. A review.

Gastroenterology 1965, 49, 574-602.

- 264 - TROUILLOUD M. -

Contribution à l'étude des syndromes coeliaques chez l'enfant.

Thèse Marseille 1962.

- 265 - VERGER P. -

Maladie coeliaque. Acquisitions récentes.

J. Med. Bordeaux 1965, 142, 205-213.

- 266 - VIGNOLO L., LAMEDICA G.M., BERIO A. -

Gluten intolerance. Cases from the clinica pediatrica of Genova.

Minerva Pediat. 1966, 18, 733-737.

- 267 - WALDMANN T.A. -

Protein-losing enteropathy.

Gastroenterology 1966, 50, 422-443.

- 268 - WALIA B.N., SIDHU J.K., TANDON B.N. -

Coeliac disease in North Indian Children.

Brit. Med. J. 1966, 2, 1233-1234.

- 269 - WATSON W.C., PATON E. et MURRAY D. -
Small bowel disease in rosacea.
Lancet 1965, 2, 47-50.
- 270 - WAYS P., REED C.F. et HANAHAN D.J. -
Red-cell and plasma lipids in acanthocytosis.
J. Clin. Invest. 1963, 42, 1248-1260.
- 271 - WEBB M.G., TAYLOR M.R. et GATENBY P.B. -
Iron absorption in coeliac disease of childhood and adolescence.
Brit. Med. J. 1967, 2, 151-152.
- 272 - WEIJERS H.A., VAN DE KAMER J.H. -
Coeliac disease.
Acta Paed. 1955, 44, 536. 1959, 48, 17.
- 273 - WEIJERS H.A. et VAN DE KAMER J.H. -
Coeliac disease and wheat sensitivity.
Pediatrics. 1960, 25 (1), 127-143.
- 274 - WEIJERS H.A. and VAN DE KAMER J.H. -
Some considerations of celiac disease.
Amer. J. Clin. Nutr. 1965, 17, 51-54.
- 275 - YARDLEY J.H., BAYLESS T.M., NORTON J.H. et HENDRIX T.R. -
Celiac disease - A study of the jejunal epithelium before and after
a gluten free diet.
New Engl. J. Med. 1962, 267, 1173-1179.
- 276 - ZAREBA J. et LASKOWSKI J. -
D-Xylose test in the diagnosis of steatorrhea.
Pol. Tyg. Lek. 1966, 21, 223-224.
- 277 - ZUNIN C. -
Dietetic considerations in the therapy of celiac disease.
Minerva Med. 1964, 55, 54-62.
- 278 - ZUNIN C. -
Auxological findings in celiac disease.
Minerva Medica 1964, 55, 2113-2117.

